This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

A propos de ce livre

Ceci est une copie numérique d'un ouvrage conservé depuis des générations dans les rayonnages d'une bibliothèque avant d'être numérisé avec précaution par Google dans le cadre d'un projet visant à permettre aux internautes de découvrir l'ensemble du patrimoine littéraire mondial en ligne.

Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. Les conditions requises pour qu'un livre tombe dans le domaine public peuvent varier d'un pays à l'autre. Les livres libres de droit sont autant de liens avec le passé. Ils sont les témoins de la richesse de notre histoire, de notre patrimoine culturel et de la connaissance humaine et sont trop souvent difficilement accessibles au public.

Les notes de bas de page et autres annotations en marge du texte présentes dans le volume original sont reprises dans ce fichier, comme un souvenir du long chemin parcouru par l'ouvrage depuis la maison d'édition en passant par la bibliothèque pour finalement se retrouver entre vos mains.

Consignes d'utilisation

Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit toutefois d'un projet coûteux. Par conséquent et en vue de poursuivre la diffusion de ces ressources inépuisables, nous avons pris les dispositions nécessaires afin de prévenir les éventuels abus auxquels pourraient se livrer des sites marchands tiers, notamment en instaurant des contraintes techniques relatives aux requêtes automatisées.

Nous vous demandons également de:

+ *Ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales* Nous avons conçu le programme Google Recherche de Livres à l'usage des particuliers. Nous vous demandons donc d'utiliser uniquement ces fichiers à des fins personnelles. Ils ne sauraient en effet être employés dans un quelconque but commercial.

+ *Ne pas procéder à des requêtes automatisées* N'envoyez aucune requête automatisée quelle qu'elle soit au système Google. Si vous effectuez des recherches concernant les logiciels de traduction, la reconnaissance optique de caractères ou tout autre domaine nécessitant de disposer d'importantes quantités de texte, n'hésitez pas à nous contacter. Nous encourageons pour la réalisation de ce type de travaux l'utilisation des ouvrages et documents appartenant au domaine public et serions heureux de vous être utile.

+ *Ne pas supprimer l'attribution* Le filigrane Google contenu dans chaque fichier est indispensable pour informer les internautes de notre projet et leur permettre d'accéder à davantage de documents par l'intermédiaire du Programme Google Recherche de Livres. Ne le supprimez en aucun cas.

+ *Rester dans la légalité* Quelle que soit l'utilisation que vous comptez faire des fichiers, n'oubliez pas qu'il est de votre responsabilité de veiller à respecter la loi. Si un ouvrage appartient au domaine public américain, n'en déduisez pas pour autant qu'il en va de même dans les autres pays. La durée légale des droits d'auteur d'un livre varie d'un pays à l'autre. Nous ne sommes donc pas en mesure de répertorier les ouvrages dont l'utilisation est autorisée et ceux dont elle ne l'est pas. Ne croyez pas que le simple fait d'afficher un livre sur Google Recherche de Livres signifie que celui-ci peut être utilisé de quelque façon que ce soit dans le monde entier. La condamnation à laquelle vous vous exposeriez en cas de violation des droits d'auteur peut être sévère.

À propos du service Google Recherche de Livres

En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes de découvrir le patrimoine littéraire mondial, tout en aidant les auteurs et les éditeurs à élargir leur public. Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse `http://books.google.com`

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
J37 .G35 1903 STOR
Precis d'hematologie et de cytologie.

NOV 1 1 1965

LANE
MEDICAL LIBRARY
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885

Gift
lliam Wreden

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

PRÉCIS

D'HÉMATOLOGIE

ET DE

CYTOLOGIE

CORBEIL. IMPRIMERIE ÉD. CRÉTÉ.

PRÉCIS
D'HÉMATOLOGIE
ET DE
CYTOLOGIE

PAR

H. GEORGES

PARIS
OCTAVE DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON 8,
—
1903

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVER

CORBEIL. IMPRIMERIE ÉD. CRÉTÉ.

PRÉCIS

D'HÉMATOLOGIE

ET DE

CYTOLOGIE

PAR

H. GEORGES

PARIS
OCTAVE DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON 8,

1903

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

37
35
03

AVANT-PROPOS

Les recherches de ces dernières années nous ont appris à considérer le sang, en pathologie, comme un tissu réagissant fréquemment et différemment suivant la nature du processus morbide.

L'hématologie (αἷμα, sang, λόγος, discours) fait donc partie à ce titre de la Sémiologie; l'étude des réactions hématiques, la détermination des modifications qualificatives et quantitatives par lesquelles elles se décèlent seront d'une incontestable utilité dans le diagnostic et même le pronostic; c'est donc la morphologie des différentes parties constituantes du sang à l'état normal que nous opposerons à la morphologie du sang en pathologie.

Nous avons développé le côté technique de la question en le simplifiant et le facilitant pour la recherche clinique, et volontairement nous avons éliminé tout ce qui touche à l'embryologie ou la physiologie des éléments figurés, les nombreuses hypothèses qu'elles ont soulevées n'ayant pas encore été conciliées.

Le 12 janvier 1903.

PRÉCIS D'HÉMATOLOGIE

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

I. La prise du sang.

Pour obtenir le sang nécessaire à l'examen, il suffit de piquer la face dorsale de la dernière phalange d'un doigt chez l'adulte, ou le gros orteil s'il s'agit d'un tout jeune enfant, d'un nouveau-né par exemple. La goutte de sang ainsi prélevée est suffisante pour la recherche des principales notions que peut fournir l'hématologie.

On nettoie légèrement la place choisie, avec un tampon imbibé d'un peu d'eau, puis on essuie avec un tampon sec.

L'usage de l'éther ou de l'alcool présente certains inconvénients; au point de vue quantitatif surtout, il peut provoquer des modifications dans le sang du système vasculaire périphérique, tel qu'un appel leucocytaire.

Lorsqu'on pratique sur le même sujet des examens de sang répétés, il importe aussi de varier le lieu des piqûres, pour la même raison que précédemment.

Pour piquer, il suffit d'une lancette, d'un bistouri, d'un vaccinostyle, d'une *plume* même, et en général de tout instrument assez aigu et facilement stérilisable.

La lancette spéciale de Franck-Bensaude rend de très grands services à qui fait des examens journaliers; elle a l'avantage de limiter exactement la pointe, ainsi que la vitesse de propulsion, et d'autre part se stérilise facilement. On comprend aisément que la stérilisation soit absolument nécessaire pour éviter des inoculations dangereuses ; aussi certains auteurs préfèrent-ils une plume que l'on jette après s'en être servi.

Avec l'un de ces instruments, on pique le doigt d'un coup sec, et suffisamment pour que le sang puisse sourdre de lui-même; on évite alors, autant que possible, les pressions répétées au niveau de la racine du doigt pour activer la sortie du sang, la composition histologique pouvant être à nouveau altérée.

On essuie la première goutte qui apparaît et dès lors le sang peut être utilisé.

II. Des différents modes d'examen.

D'une manière générale, une élimination rapide et grossière peut se faire au simple aspect de la sortie du sang.

L'*écoulement* du sang peut être *trop aisé*, exagéré même, ce qui exprime :

a) Soit une hypertension au niveau des capillaires (*cardiaques*);

b) Soit une *anémie extrême*, ou de l'*hémophilie*.

L'écoulement peut, au contraire, être *lent*, difficile; il faut alors éliminer les causes mécaniques (bouchon adipeux si l'on pique la pulpe digitale, piqûre trop superficielle, etc.). Ces causes éliminées, on est alors en présence :

a) D'un *excès de coagulabilité* du sang; *b*) d'une *suite d'hémorragie*, amenant la vacuité des vaisseaux; *c*) d'une *anémie chronique*; *d*) de la *cyanose froide* des extrémités (sclérodermie, maladie de Raynaud; *e*) de *collapsus algide*; *f*) de certaines *intoxications*.

La *couleur* du sang peut, soit varier dans son intensité, et c'est le cas de la *chlorose*, des *anémies*, de la *leucémie* par ordre de décroissance d'intensité de coloration (le sang leucémique possède un aspect laiteux caractéristique), soit même être complètement modifiée, en particulier dans certaines intoxications, par exemple : les *chlorates*, le *nitrite d'amyle*, et en général toutes les substances dites *méthémoglobinisantes* (Hayem). Le sang prend alors un aspect brun chocolat (Engel).

De même la *cyanose*, l'*asphyxie* donnent une coloration noirâtre facilement reconnaissable. Enfin, la difficulté d'arrêt du sang appartient à l'*hémophilie*.

Sans s'attarder longtemps à des considérations de ce genre, la coagulation survenant rapidement,

deux modes d'examen se présentent : 1° l'*examen de sang frais*; 2° l'*examen de sang sec.*

III. Examen de sang frais.

L'examen de sang frais se fait à l'aide du procédé Hayem.

Les instruments nécessaires sont : 1° une lame spéciale ou plutôt une lame-cellule dite *cellule à rigole*. C'est une lame de verre épais dans laquelle est creusée une rigole circulaire, laissant ainsi un petit disque central de 3 à 4 millimètres, et dont le plan est un peu moins élevé que la surface de la lame. A défaut de cette lame-cellule, on peut utiliser une lame ordinaire d'histologie.

2° Une *lamelle* autant que possible bien travaillée, bien plane et assez épaisse.

(Les lamelles couvre-objet de l'hématimètre Hayem-Nachet répondent parfaitement à cet usage.)

3° Un *agitateur* dont une des extrémités soit bien arrondie. (Le petit agitateur du même hématimètre réalise cette condition.)

Ces trois instruments seront lavés soigneusement à l'eau, puis à l'alcool, ou à l'éther ; le tour de la rigole extérieure est enduit de vaseline.

A l'aide de l'agitateur, on prend une gouttelette de sang, obtenue comme il a été indiqué ; cette gouttelette est déposée légèrement en évitant d'écraser les éléments par pression de l'agitateur sur le petit disque ; on recouvre le tout avec la

lamelle qui reste adhérente, grâce à la vaseline, et constitue une petite cavité close, protégeant le sang contre les agents atmosphériques ; à l'aide d'une aiguille on appuie légèrement sur la lamelle, de manière à étaler le trop-plein du sang dans la rigole.

La lame est ensuite portée sur la platine du microscope, à l'aide duquel on examine la couche mince étalée sur le disque central.

Cette méthode permet d'examiner les éléments figurés du sang (hématies, leucocytes, hématoblastes) au point de vue forme, pigmentation, volume, viscosité, et même mobilité, si l'on a eu soin de laisser quelque temps la lame à l'étuve de 37° ; elle permet en outre de rechercher, s'il y a lieu, les granulations libres et les parasites vivants, enfin les modifications plasmatiques qui accompagnent la coagulation.

IV. Examen de sang sec.

L'examen de sang sec, plus pratiqué que le précédent, exige des manipulations plus longues mais très faciles ; son champ de recherches est d'ailleurs plus étendu.

On utilise simplement les lames d'histologie. Les lames doivent être excessivement propres ; pour cela, il faut les laver successivement dans de l'eau alcaline, les rincer dans l'eau distillée et les conserver dans l'eau acétique ou l'alcool faible, d'où on ne les sort que pour les utiliser après un

séchage soigneux ; on peut alors les employer, soit froides, ce qui est plus prudent, soit légèrement chauffées, et, en ce cas, il faut *ne pas dépasser* 37°-40° (Dominici).

La lame bien sèche est appliquée très légèrement sur la gouttelette de sang obtenue au doigt ; très rapidement on l'étale sur la plus large surface et la plus grande longueur possible avec une lame rodée, un agitateur ou même une carte de visite ; on agite immédiatement la préparation, jusqu'à ce qu'elle ait pris un teint mat particulier qui indique que le sang est sec.

L'ensemble de cette petite manipulation doit être fait en moins de temps qu'il n'en faut pour le dire, afin d'éviter la coagulation.

La préparation étant sèche, il est prudent, lorsque c'est possible, de procéder à la fixation immédiate ; sinon il faut la conserver à l'abri de toute humidité, et en particulier de l'haleine chargée de vapeur d'eau.

On fait ainsi plusieurs préparations identiques, en ayant soin d'essuyer la goutte de sang dès qu'une partie a été utilisée.

Il est utile alors de procéder à un rapide examen avec un faible grossissement qui permettra de reconnaître si les éléments figurés sont suffisamment distincts.

Les lames réalisant cette condition sont seules gardées ; il faut alors procéder à une nouvelle manipulation : la *Fixation*.

§ 1. La fixation.

Les différents auteurs qui se sont occupés d'hématologie ont préconisé de nombreux modes de fixation. Nous ne citerons que les principaux et les plus récents :

L'*eau iodo-iodurée* (Eau 100, KI 5, I en excès) fixe et colore à la fois ; les hématies sont colorées en brun acajou. La solution iodurée n'a pas nécessairement la formule précédente ; mais sa concentration en iode doit être suffisante, car il pourrait y avoir action chimique, dissolution et précipitation de l'hémoglobine du sang.

L'*acide osmique* à 1 p. 100 ; on expose la préparation séchée aux vapeurs d'acide osmique pendant dix à vingt secondes ; il ne faut pas oublier que l'action trop prolongée de ce fixateur s'oppose à certaines colorations ou tout au moins les gêne ; de plus, il est préférable d'attendre vingt-quatre heures avant ce procédé (Hayem).

Récemment, Dominici et Lenoble ont ainsi modifié la fixation par l'acide osmique ; ils traitent le sang étalé, *mais non desséché*, par les vapeurs d'acide osmique au $\frac{1}{50}$ et à 37°.

L'*acide chromique* à 1 p. 100 fixe bien l'hémoglobine, par immersion instantanée de la préparation.

L'*alcool absolu* du laboratoire et non pas celui du commerce ; il faut constamment ramener le

degré alcoolique le plus près possible de 100 par l'addition de cristaux de sulfate de cuivre calciné. Dans ces conditions, la fixation est suffisante en une demi-heure.

L'action de la *chaleur* à 120°-130° pendant dix à douze heures dans une étuve sèche est la méthode de choix d'Ehrlich; pratiquement l'action pendant une heure est suffisante. C'est là un des meilleurs modes de fixation.

La *chaleur* à 110° (Bensaude), pendant une demi-minute à deux minutes, est suffisante pour les colorations aqueuses ordinaires ; on emploie alors une étuve à toluène, liquide bouillant à cette température (110°), ou un bain de sable.

La *liqueur d'Hoffmann* (*alias* solution Nikiforoff) n'est autre que le mélange à parties égales d'alcool absolu-éther; la durée d'action est, à froid, de deux heures ; à 60°-70°, de quatre minutes. L'inconvénient de l'emploi de l'éther réside surtout dans l'altération fréquente de certaines granulations leucocytiques.

Le *chloroforme* a été récemment introduit dans la pratique des fixations hématiques ; son action doit durer deux minutes; il faut alors tremper la préparation sèche dans le chloroforme et non laisser tomber quelques gouttes du liquide, à cause de sa rapide évaporation. Le chloroforme s'hydrate aisément; il faut alors le faire digérer avec du chlorure de calcium.

Le *formol* n'est pas utilisable pur, liquide ou en vapeurs, ni en solution aqueuse; il forme sur *la préparation* des grumeaux qui disparaissent

difficilement au lavage, et les réactifs colorants mordent moins facilement. On peut cependant modifier ainsi son emploi :

Formol à $\frac{40}{1\,000}$	1 partie.
Alcool méthylique.....	10 parties (en volume).

La fixation est suffisante en une minute (Marcano).

On a conseillé aussi le *liquide de Muller* (bichromate de potassium) et le *sublimé*.

Retterer a imaginé un fixateur avec ces deux liquides dans les proportions et les conditions suivantes : fixer pendant trois heures par un mélange de liquide de Muller et de sublimé contenant 3 p. 100 d'acide acétique; puis par le sublimé seul à chaud (35°); ces manipulations ont l'avantage de bien fixer l'hémoglobine.

Dominici et Lenoble ont mis en pratique les propriétés fixatrices d'une *solution alcoolique saturée de bichlorure de mercure iodée* avec la technique suivante :

Dissoudre $HgCl^2$ à saturation dans 40 grammes d'alcool absolu. Ajouter 6 grammes de teinture d'iode fraîche ($\frac{1}{12}$ du Codex) ou 3 grammes de teinture d'iode ancienne.

Disposer la lame séchée à 2 millimètres au-dessus de la surface du liquide fixateur pendant 15 secondes. Colorer ensuite au triacide pendant 15 *minutes* environ. Laver à l'eau distillée ; cette

méthode donne une coloration des granulations leucocytaires, mais est assez délicate et nécessite une attention soutenue.

Pratiquement, au point de vue clinique, la plupart de ces différents procédés sont ou longs ou d'un maniement si délicat, qu'ils donnent trop inconstamment des résultats suffisants; lorsqu'on ne dispose que d'un nombre limité de préparations, il est préférable de s'arrêter à l'un des modes suivants :

a) La chaleur à 110°-120° pendant quelques minutes; *b*) l'alcool-éther; *c*) le chloroforme, qui ont l'avantage d'être généraux, rapides et d'un emploi facile. Au reste, fréquemment, à tel mode de fixation correspond tel mode de coloration et tel mode de coloration correspond à un élément particulier à mettre en évidence.

Lorsqu'une fixation ou une coloration rendront plus aisé un examen particulier, nous les indiquerons au moment voulu.

§ 2. La coloration.

Avant de donner la technique de coloration du sang, il est nécessaire d'expliquer, au moins brièvement, ce que l'on entend par réactions colorantes des tissus, en ce qui concerne les éléments hématiques.

1° Les *hématies* se colorent sur une préparation de sang sec par les couleurs dites *acides, c'est-à-dire* éosine, orange, aurantia,

fluorescine, fuchsine acide ou sulfofuchsine, etc.

2° Les *leucocytes* présentent autant de réactions que de parties constituantes; leur *protoplasme* selon les variétés est basique ou acide; leur *noyau* est toujours basophile, c'est-à-dire qu'il a une affinité spéciale vis-à-vis des couleurs basiques d'aniline : bleu de méthylène, violet de gentiane, vert méthyle, etc., et en outre de l'hématéine ou l'hématoxyline.

Les *granulations* sont tantôt acides, tantôt basiques, tantôt neutres et serviront précisément à la distinction de variétés leucocytaires.

La réaction colorante, ou chromatique est, chez un même élément, à l'état normal, immuable; si l'on utilise un mélange de couleurs basiques et acides, les hématies s'empareront de la couleur acide à l'exclusion de toute autre; les noyaux leucocytaires de la couleur basique, les granulations et le protoplasme, suivant le cas, emprunteront telle ou telle coloration. Un changement dans ces réactions appartient à la pathologie; il sera par conséquent intéressant d'utiliser, soit successivement une couleur acide, puis une basique (ou inversement); soit un mélange dans lequel il ne se forme pas de composé neutre; soit, au contraire, en utilisant des colorants neutres (type triacide).

Chaque méthode en particulier met en évidence telle ou telle réaction chromatique; quelques-unes ont l'avantage d'être générales.

Le premier mode simple de coloration est celui que l'on emploie fréquemment dans l'étude

de l'histologie des autres tissus animaux, c'est-à-dire :

1° *aurantia* ou *éosine* d'une part et *hématoxyline* ou *hématéine* d'autre part. Les solutions acides peuvent être soit aqueuses, soit alcooliques.

Éosine à l'eau.....	1 gramme.
Eau	100 grammes (Bensaude).

et :

Éosine à l'alcool.....	0gr,50
Alcool à 70°.....	100 grammes.

ou hydro-alcoolique :

Éosine à l'eau.	1 gramme.	
Alcool à 60° ...	250 grammes.	
Eau.....	80 —	(Leredde et Besançon).

On colore trois à cinq minutes, soit à froid (sol. aqueuse), soit à chaud (sol. alcool).

Faire agir ensuite l'hématoxyline Renaut ou Gubler, ou l'hématéine pendant un temps variable ; cinq à dix minutes suffisent généralement à froid.

Les couleurs acides aqueuses ayant une tendance à diffuser sur la préparation et se lavant difficilement, peuvent gêner l'action des colorants basiques ; il est donc préférable, en particulier pour l'hématéine, de faire agir ce colorant basique, en premier lieu.

2° L'hématoxyline peut être remplacée par une couleur basique d'aniline, en particulier le *bleu*

de méthylène (*Methylblau* des Allemands) en solution saturée ; la coloration est suffisante en trois à cinq minutes à froid.

3° Il faut colorer une préparation à la *thionine phéniquée* (thionine 0gr, 50, alcool absolu 10 grammes, puis après dissolution ajouter eau héniquée à 1 p. 100, 100 grammes).

La thionine est un colorant spécial agissant sur les hématies qu'elle colore en bleu vert clair et sur les noyaux des cellules blanches qu'elle colore comme une couleur basique ; elle a, en outre, l'avantage de colorer certaines granulations « basophiles » qu'elle seule permet de nettement déceler.

4° On connaît actuellement deux colorants neutres principaux ; le *triacide d'Ehrlich* et le *bleu méthylal-éosine* (1).

a) La formule du premier de ces colorants a été modifiée de nombreuses fois par Ehrlich son auteur et par ses élèves. Une des plus récentes a été donnée par Levaditi d'après Ehrlich.

Solution saturée d'orange G.....	13	cent. cubes.
— de fuchsine acide.	6	—
Eau distillée.....	15	—
Alcool.....	15	—
Solution saturée de vert de méthyle.	12	—
Alcool absolu.....	10	—
Glycérine.....	10	—

(1) Le picrate de rosaniline peut être employé comme colorant neutre, ainsi que la solution de Biondi-Haidenhain, sorte de triacide acétifié, mais non glycériné, solution instable et à résultats inconstants.

Le triacide colore suffisamment en dix minutes ; il est préférable de le laisser agir plus longtemps et de laver soigneusement à l'eau.

Les noyaux apparaissent en vert pâle ; les hématies sont jaune pâle ou verdâtre.

Les granulations dites « éosinophiles » se distinguent nettement en rouge brillant ; les neutrophiles sont violacées, enfin les basophiles ont un noyau teinté de vert (Mastzellen).

L'usage du triacide qui met seul en évidence les granulations de neutrophiles, présente quelques inconvénients : le triacide vieux précipite facilement et laisse des fines poussières très incommodes dans l'étude des granulations ; les noyaux des leucocytes sont à peine teintés et il est difficile d'en distinguer les différentes variétés. Très récemment on a proposé un remède à ce dernier inconvénient en fixant plus franchement le vert sur les noyaux par addition, lorsqu'on a mélangé les trois solutions saturées, de 31 centimètres cubes d'une solution à 8 p. 100 de formol du commerce dans l'eau distillée et de 1 p. 1000 d'acide acétique (1). Dans ce cas le fixateur de choix est l'acide osmique (procédé Lenoble-Dominici).

5° Le mélange neutre dit au méthylal a pour formule :

Bleu de méthylène.....	5	parties.
Méthylal (2).....	4	—
Éosine à 1 p. 100.....	5	—

(1) En se basant sur les proportions de Levaditi, énoncées précédemment.

(2) *Méthylal ou formol.*

Ce mélange doit être préparé immédiatement avant de s'en servir.

6° Les autres mélanges colorants conservent leurs propriétés respectives acide ou basique; en général, leur usage exige une plus longue action, mais il est très indiqué dans les cas de « polychromatophilie » des éléments et des hématies en particulier.

Telle est par exemple l'*éosine hématoxyline* qui colore en deux heures environ l'*éosine-bleu de méthylène*, qui exige six à dix heures à froid, beaucoup moins d'ailleurs à 60°-70°. Sa formule est la suivante (Bensaude) :

Solution aqueuse concentrée de bleu de méthyle.....	40 grammes.
Solution alcoolique d'éosine à 0,5 p. 100.....	20 —

Mélanger et ajouter :

Eau distillée.....	40 grammes.

Les hématies sont roses, les éosinophiles en pourpre brillant, les noyaux en bleu, les granulations basophiles en bleu diffus.

Romanowsky a modifié cette méthode de la manière suivante :

a) Fixation à l'alcool absolu, préparer deux solutions (1) et (2).

(1)	Bleu de méthylène.....	1 gramme.
	Eau distillée.....	100 grammes.
(2)	Éosine à l'eau.....	1 gramme.
	Eau distillée.....	100 grammes.

Au moment de la coloration, verser rapidement dans un même verre à expérience la solution A composée de :

Solution (1).....	1cc,5
Eau distillée.....	25 centimètres cubes.

Sur la solution B composée de :

Solution (2).....	10 à 20 gouttes.
Eau distillée.....	25 centimètres cubes.

Mélanger en agitant avec la lame, puis laisser la lame appuyée sur les bords du verre la face enduite en bas, pendant trente minutes environ.

Parmi les colorations d'ordre général, qui ont l'avantage de colorer nettement les mastzellen (Voy. p. 99), il faut citer les solutions suivantes.

1° Solution Hayem *au dahlia* :

Solution alcaline saturée de violet dahlia.....	50 centimètres cubes.
Acide acétique glacé.....	12cc,5
Eau distillée.....	100 centimètres cubes.

2° Méthode Marino. — Cet auteur a présenté récemment une solution double de *krésyl* et *fuchsine acide* ; on utilise un mélange « d'une solution aqueuse saturée de fuchsine acide avec une solution alcoolique de krésyblau dans la proportion de 1 demi, 1 centimètre cube à 15-20. »

On ajoute en plus :

Alcool absolu.....	1 à 1cc,5
Eau distillée.....	2 centimètres cubes.
Glycérine.....	1cc,5

« Faire agir pendant 15 à 20 minutes après fixation rapide dans la flamme d'un Bunsen ; laver à l'eau... »

Schultze a imaginé une méthode spéciale, dite *méthode vitale*, applicable également à l'étude du sang et de la moelle osseuse et que Nakaniski avait déjà utilisée dans l'étude des bactéries. Elle a été reprise ces derniers temps par Joly et Levaditi ; le colorant employé est le *Brillant Kresyl-blau* dont on fait une solution *faible* dans l'alcool absolu et qu'on garde à l'abri de la lumière et de l'air. (Cette solution s'altérerait si l'alcool était faible).

Le mode d'emploi est le suivant : immédiatement avant la recherche, on étale le colorant en couche mince sur la lame qui paraît alors bleutée sur toute sa surface.

La goutte de sang que l'on obtient par piqûre est rapidement déposée sur cette lame ; on applique et lute une lamelle sur cette dernière ; on peut alors examiner.

Cette préparation est très provisoire et se conserve à peine quelques heures ; pour éviter cet inconvénient, on peut étaler, sécher et fixer d'abord le sang, puis faire une coloration au krésyl, ce qui nous éloigne du principe même de la méthode vitale.

Il existe encore de nombreux procédés de coloration, et journellement on en publie de nouveaux ; fréquemment, ils ont pour but de mettre en évidence tel détail qui n'apparaissait pas d'une manière spéciale avec les colorants généraux précédents.

Lorsque ce cas se présentera, la technique de coloration et souvent aussi celle de la fixation seront indiquées.

Sans quitter le laboratoire, pour faire un rapide examen du sang, examen quasi-clinique, il est simple d'employer la méthode suivante :

Fixation par passage trois ou quatre secondes à la flamme d'un bec Bunsen, de telle sorte que l'application de la lame soit à peine supportable dans la paume de la main. Laisser refroidir complètement, ce qui se produit rapidement en déposant cette lame sur du verre. Colorer par la solution alcoolique d'éosine suivante :

Éosine à l'alcool.....	0gr,25
Alcool à 65°.....	100 grammes.

pendant une minute à froid.

Laver; colorer à l'hématoxyline Renaut pendant trois à cinq minutes ; laver et sécher.

L'examen se fait à l'aide de l'objectif à immersion ; on peut ou non interposer une lamelle entre l'objectif et la lame ; dans ce dernier cas, on nettoie la préparation, aussitôt l'examen fait, avec du xylol pur que l'on verse goutte à goutte jusqu'à ce que l'huile de cèdre disparaisse ; lorsqu'on veut interposer une lamelle, on l'applique simplement sur la préparation, et on la fixe aux quatre coins à l'aide de paraffine ; il est inutile de monter au baume ou à la glycérine, même pour des préparations que l'on tient à conserver longtemps ; *en opérant par* simple application de lamelle ou

même sans lamelle, le sang s'altère moins et il est facile de le colorer à nouveau.

Des préparations faites depuis dix-huit mois, conservées sans lamelle et examinées telles à plusieurs reprises, se sont maintenues propres et nettes après la simple coloration que nous donnons en dernier lieu.

CHAPITRE II

L'HÉMATIE

Pour définir le globule rouge, ou hématie, nous utiliserons concurremment les deux méthodes d'examen précédentes, sang frais et sang sec, qui se complètent l'une l'autre.

Avec le sang frais suffira un microscope comportant un grossissement moyen (250 à 300 diam.). L'examen du sang sec nécessite un grossissement plus fort, ($\frac{1}{12}$ immersion).

§ 1. Morphologie normale.

Lorsqu'on fait l'examen de sang frais, les éléments figurés se présentent sous différentes formes ; les uns, et ils forment la majorité, apparaissent franchement circulaires, les autres sont ovales ; enfin un certain nombre ressemblent à de petits bâtonnets renflés aux extrémités. Si l'on appuie sur la lamelle de manière à déplacer légèrement les éléments, ceux-ci vont paraître changer de forme ; les uns, de circulaires deviennent ovales, les autres en bâtonnets et réciproquement. De la comparaison de ces différents aspects, on déduit aisément la forme exacte de *l'hématie.*

L'*hématie* normale, ou *globule rouge*, ou *érythocyte*, est une petite masse *circulaire*, homogène, régulièrement arrondie lorsqu'elle est vue de face, *discoïde* lorsqu'elle est vue de profil,

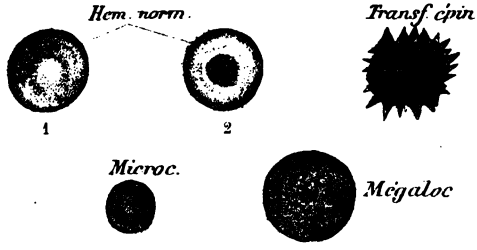


Fig. 1. — Hématie ou érythrocyte.

1, L'objectif est rapproché ; 2, l'objectif est éloigné.

Examinée ainsi par transparence, elle présente une coloration jaune ou orangée : « Le contour de l'élément est nettement limité, très fin, et la surface en est lisse, polie, à reflets légèrement chatoyants » (Hayem).

La *biconcavité* de l'élément est apparente même dans les aspects de champ. En effet, le centre du globule étant plus mince que la périphérie, la réfringence n'est pas la même lorsqu'on rapproche l'objectif ; le centre apparaîtra brillant alors que les bords sont obscurs ; le contraire se produit lorsqu'on éloigne l'objectif de la préparation. Aux yeux d'un observateur inexpérimenté, cette zone interne circulaire peut passer pour un

noyau ; l'usage de la vis micrométrique lui permet tra d'éviter cette erreur.

§ 1 *bis*. Modifications dues à des fautes de technique.

Hayem a étudié soigneusement les causes d'altérations des hématies, dues à des fautes de technique et pouvant en imposer pour des modifications d'ordre pathologique.

En premier lieu vient l'*humidité*, soit atmosphérique, soit de la lame, soit du doigt, puis les traumatismes ; dans la préparation de sang sec, les particules étrangères à la préparation ; enfin la malpropreté de la peau.

Ces différentes causes peuvent produire les mêmes effets et en particulier peuvent amener à l'*état vésiculeux* ou *sphérique* des hématies, comprenant deux variétés :

a^1) Hématies sphériques et foncées ou *microcytes*, caractérisées par leur diamètre plus petit et, partant, leur épaisseur plus grande.

a^2) Hématies sphériques et pâles ou *chlorocytes*.

Dans ce dernier cas l'hémoglobine peut se dissoudre, le stroma devient pâle, incolore même, semble disparaître et peut prêter alors à erreur dans une pile ou un ensemble quelconque d'hématies rapprochées, car il apparaît en négatif comme une tache brillante insérée entre les autres globules.

Ces éléments ont été décrits par Masius et

Vanlair comme pathologiques sous le nom de microcytes et de chlorocytes ou achromatocytes.

Il ne faut cependant pas les rayer des éléments réellement anormaux ; pour affirmer leur existence il faut une technique rigoureuse.

b) L'*état épineux* ou *muriforme* qui reconnaît surtout pour cause l'humidité.

c) La *fragmentation* ; une hématie comprimée peut, si la pression est suffisante, se diviser et chaque portion prend alors une forme sensiblement sphérique, et fréquemment épineuse.

d) *L'état crénelé* ; cet état serait dû à la coagulation et à l'adhérence des filaments fibrineux.

Cette modification se produit surtout lorsque la peau a été mal essuyée ou que l'on a attendu trop longtemps entre la sortie du sang et le séchage.

§ 1 *ter*. Modifications pathologiques de la morphologie.

Toute cause d'erreur opératoire étant éliminée, il arrive que certains états pathologiques modifient la forme des érythrocytes ; dans ce cas *les éléments conservent leur biconcavité*, ce qui ne se produit pas dans les fautes de technique.

Ils ont simplement perdu leur forme régulièrement circulaire ; c'est en somme le bord seul qui s'est modifié : « Tout en restant biconcave, le disque deviendra ovalaire, piriforme, fusiforme ou plus irrégulier encore, tandis que le bord

portant un ou plusieurs prolongements formera avec le corps de l'élément, l'image d'une raquette, d'une cornue, d'un marteau, ou même d'un corps tellement irrégulier qu'il échappera à toute comparaison. » (Hayem).

C'est la *poikylocytose* de Quincke, dans laquelle les prolongements des hématies peuvent atteindre jusqu'à 6 μ; elle se rencontre dans l'*anémie chronique*, surtout l'*anémie cancéreuse*. Braun l'a constatée dans un cas de carcinome de la prostate, accompagné de signes d'*anémie pernicieuse progressive*. Il est d'ailleurs rare que la cause pathologique borne son influence à la seule morphologie; les dimensions et le nombre des hématies sont généralement modifiés en même temps. A ce type appartiennent les *anémies essentielles* et *symptomatiques* arrivées à un certain degré.

« Enfin, dit M. Gilbert, l'altération de la forme des globules et de leurs dimensions, *sans diminution notable de leur nombre*, ne se rencontre que dans la chlorose de moyenne intensité ou dans la chlorose en traitement, déjà améliorée, non encore guérie. » Aux anémies encore appartiennent les hématies qui sur une préparation de sang sec vont s'altérer et constituer autour d'elles de petits cristaux, concurremment avec ceux des hématoblastes.

Nous avons dit qu'il existait de rares cas où les microcytes et chlorocytes de Masius et Vanlair pouvaient apparaître ; ces phénomènes des modifications des hématies sont l'indice d'une extrême

vulnérabilité des globules rouges; ce sont des éléments « en voie de dissolution » (Hayem). On ne les rencontre que dans les maladies infectieuses graves: *fièvre typhoïde adynamique*, *variole hémorragique*, *pneumonie typhoïde*, *rougeole grave*.

§ 2. Dimensions normales.

Les hématies ne possèdent pas toutes les mêmes dimensions. Hayem en distingue trois variétés;

a)	6 μ à 7 μ.....	7 p. 100
b)	7 μ à 7μ,5	75 —
c)	7μ,5 à 8μ,5	12 —

La forme moyenne avec 7 μ, 5 est de beaucoup la plus fréquente (75 p. 100).

De très rares globules peuvent apparaître avec des dimensions très exiguës ; ce sont les globules *nains* d'Hayem, qui peuvent n'atteindre que le diamètre de 3 μ.

Pour déterminer les dimensions des hématies, différents moyens ont été proposés :

Le plus simple est l'*oculaire micrométrique* dont la valeur des divisions sera connue en μ.

Malassez propose de dessiner à la chambre claire avec un grossissement connu, par exemple $\frac{1000}{1}$ une centaine de globules dans une préparation séchée mais non fixée, (la fixation réduit les

dimensions des hématies) et d'évaluer ensuite le diamètre des dessins au moyen d'une règle calibrée (règle globulimétrique).

Pour un examen tardif, il peut être utile d'employer un liquide conservateur-fixateur n'altérant ni la forme, ni les dimensions des éléments dans le sang frais; telles sont les solutions suivantes :

Sérum Malassez (*alias* SO^4Na^2 de densité 1020).....	100 grammes.
Formol.....	1 gramme.

ou :

Solution NaCl à $\frac{1}{90}$.....	100 grammes.
Formol.....	1 gramme.

Le volume d'une hématie est évalué à 72 μ cubes environ (Vaquez).

Chauffées à 56°-57° dans du sang frais, les hématies perdent leur forme discoïde et deviennent sphériques, ressemblant à de petites billes ; quelquefois ces petites sphères se divisent et les éléments issus d'une même hématie peuvent être unis par un mince filament.

§ 2 *bis*. **Modifications pathologiques des dimensions.**

Les variations du diamètre normal de l'hématie *sont en somme* peu considérables, surtout si l'on

considère que la grande moyenne ne varie que de 7μ à 8 μ, 5.

Des globules pathologiques peuvent apparaître, tantôt plus grands, tantôt plus petits.

L'augmentation du diamètre des hématies se rencontre dans la *chlorose*, la *leucémie*, l'*anémie pernicieuse* ; dans ces différents cas il y a, en outre, des globules nains, en général déformés ; elle a été signalée dans le *choléra*, l'*intoxication saturnine* (Malassez), le *myxœdème*, l'*ictère* (soit infectieux, soit par rétention), dans ce dernier cas (Vaquez), le diamètre moyen était de 8 μ, 6 à 8 μ 43 ; dans un cas d'*ictère grave*, le même auteur a constaté jusqu'à 9 μ, 25 ; cette modification est même intéressante par sa précocité.

Le *diabète* présente moins nettement cette augmentation de diamètre globulaire.

L'expérimentation montre que dans les hyperglobulies d'altitude, l'augmentation du nombre des globules s'accompagne, tantôt d'augmentation, tantôt de diminution du diamètre.

Si l'on passe dans le domaine de l'anatomie comparée, on retrouve chez le chamois, animal des montagnes, un grand nombre de globules mais d'un diamètre beaucoup plus petit : il n'y a là qu'un phénomène d'adaptation à la vie dans un air plus ou moins raréfié.

La *cyanose* présente avec de l'hyperglobulie, une augmentation concomittante du diamètre globulaire.

§ 3. Coloration et affinités colorantes.

Les hématies, examinées dans le sang pur non sorti des vaisseaux, sont « *achromatophiles* » ; dans le sang sec, elles apparaissent légèrement teintées de jaune orangé.

La caractéristique de l'hématie vis-à-vis des autres éléments au point de vue des réactions chromatiques, est son affinité pour les couleurs acides. Les hématies sont *acidophiles* et de plus *monochromatophiles*, c'est-à-dire qu'en présence d'un mélange de colorants basiques et acides, tels qu'éosine-hématoxyline, triacide, etc., elles font élection de la couleur acide. Elles sont acidophiles, mais non pas spécialement éosinophiles ; car traitées par un mélange de colorants acides tels que : éosine, aurantia, elles prennent l'aurantia ; enfin la thionine, couleur métachromatique, les colore en vert bleu clair ; ces différentes réactions appartiennent à l'hémoglobine.

L'hématie normale se teint uniformément par les colorants et ne présente même pas d'inégalité de coloration.

Modifications pathologiques.

Les modifications sont de divers ordres : variation d'intensité, inversion nette, polychromatophilie, présence de granulations basophiles.

La *cyanose* amène une coloration plus intense

des hématies. Si l'hémoglobine s'est transformée en *méthémoglobine*, la coloration vire au brun, mais le microscope ne permet pas de déceler si l'hémoglobine est combinée à CO, CO^2, O^2.

La *chlorose* au contraire est caractérisée, outre la déformation globulaire, par une diminution de coloration.

Le *diabète* présente des modifications dont l'ensemble constitue la réaction de Bremer. La coloration éosine et bleu de méthylène (mélangés) laisse incolores ou à peine colorées les hématies. Legoff a imaginé une série de réactions mettant en évidence ces propriétés du sang diabétique. Deux lames de sangs, l'un normal, l'autre diabétique, après avoir été fixées par la chaleur à 110°-120°, sont trempées simultanément dans des solutions de rouge congo ou de bleu acide pendant cinq minutes ; on lave.

Le sang diabétique est resté incolore.

On reprend la technique Romanowsky en laissant se former le précipité par addition d'éosine ; après filtration, ce précipité, repris par l'alcool, sert à colorer deux lames comme précédemment ; les hématies du sang normal varient du rose violet au marron franc ; celles du diabétique sont jaune verdâtre, pâles, et souvent incolores.

Inversement le rouge écarlate de Biebrach présente une affinité particulière pour les hématies diabétiques.

Marie et Le Goff ont vérifié l'ensemble de ces réactions au point de vue qualitatif et même, dans une certaine mesure, au point de vue quantitatif.

L'inversion complète de l'affinité a été signalée par Poggi, qui dans les *anémies graves* a constaté l'existence de globules se colorant à l'état frais par le bleu de méthylène, surtout dans les anémies primitives; il s'est servi d'une solution de 0 gr, 50 de méthylblau dans 100 grammes de chlorure de sodium à 1 p. 100; lorsque le sang apparaît après la piqûre, on le mêle à cette solution; puis on recueille l'ensemble dans une éprouvette; lorsque la sédimentation s'est produite, on examine une goutte du dépôt; il est alors facile de compter le nombre de globules colorés en bleu.

En général ce phénomène coïncide avec les cas de poikylocytose nette et lorsque les microcytes sont suffisamment nombreux.

Maragliano et Castellino, Gabritschewsky, Ehrlich ont désigné sous le nom de *polychromatophilie* une modification de réactions colorantes globulaires consistant en ce que, dans un mélange *acide-basique*, les hématies avaient une teinte intermédiaire entre les deux couleurs. Avec l'éosine-hématoxyline, elles prennent une teinte violacée ; cette polychromatophilie, relativement fréquente dans les anémies, a été retrouvée dans la *rougeole*, la *scarlatine*, la *variole*, le *typhus*, le *purpura*, enfin et surtout dans les *anémies essentielles*.

Dumont a indiqué une technique simple pour reconnaître la polychromatophilie ; la préparation de sang sec est fixée par immersion une demi-heure dans la liqueur d'Hoffmann, chauffée auparavant à 50° : colorer à froid pendant dix minutes

au bleu de Löffler; les noyaux des leucocytes sont bleus ; normalement les hématies devraient rester incolores; dans les cas pathologiques énoncés plus haut, le protoplasme d'un certain nombre d'hématies prend une teinte violacée presque bleue; c'est la *cyanophilie*. L'interprétation de ce phénomène est différemment appréciée par les auteurs ; pour Waltzer la cyanophilie caractérise un arrêt de développement ; pour Ehrlich, il y aurait dégénérescence de l'élément ; ce même auteur estime que la polychromatophilie nettement accusée est un signe de mort de l'élément ; il semble en effet qu'il y ait là un phénomène de nécrose explicable par une action toxique du sérum ; expérimentalement d'ailleurs on peut les reproduire à l'aide du *chloroforme*, des *extraits d'organes*, *phénacétine*, *nitrobenzène* ou plus simplement en traitant les globules du sang par du sérum de chlorotique. On connaît des cas d'intoxication par ces substances amenant dans l'intérieur du globule des corps sphériques constitués par une dégénérescence de l'élément.

Dans un certain nombre d'anémies symptomatiques, et en particulier dans *l'anémie saturnine* on a constaté la présence de fines granulations basophiles (1). Cette particularité serait fréquente chez les ouvriers maniant le plomb (2) ; les granula-

(1) Elles ont été retrouvées par Keil dans les intoxications par le cuivre, l'arsenic, le cobalt, le thallium et même dans l'intoxication oxycarbonée.

(2) Dans de nombreux cas personnels, cette recherche est restée fréquemment négative.

tions sont précoces, se maintiennent pendant toute la durée d'intoxication pour ne disparaître qu'avec la confirmation de la convalescence : pour quelques auteurs (en particulier Jawein), il y aurait là un phénomène de régénération indiquant une hyperactivité de la moelle osseuse et faisant proscrire les excitants de cet organe ; pour d'autres (Gravitz, Stengel, etc.) il y aurait là au contraire un phénomène de dégénérescence. L'expérimentation semble confirmer cette dernière interprétation.

Il existe encore d'autres phénomènes de nécrobiose que l'on peut étudier avec le sang frais ; ce sont des modifications partielles ou même totales, dues à la nécrobiose des hématies (Maragliano et Castellino). Sous le champ même du microscope on peut assister à différents phénomènes dans les anémies intenses; au début, il y a une sorte de tuméfaction du globule, puis une décoloration de la partie centrale si bien que seule la périphérie apparaît colorée ; les espaces incolores peuvent être le siège de mouvements amiboïdes et prendre les formes les plus variées ; c'est, en somme, une véritable poikylocytose qui apparaît.

§ 4. Poids spécifique.

La recherche du poids spécifique ne présente pas par elle-même un intérêt considérable ; mais associée à celle du nombre des globules de la quantité d'hémoglobine, elle peut permettre de préciser certains résultats. Fano a donné le principe de

cette recherche, Hammerschlag l'a ainsi réalisé : on prépare un mélange de deux liquides non miscibles au sang comme le chloroforme et la benzine, en donnant au liquide une densité se rapprochant de 1,050 à 1,060. Dans une petite éprouvette contenant ce mélange on laisse tomber une goutte de sang ; celle-ci tombe au fond ou reste à la surface ; suivant le cas on augmente la proportion de l'un ou l'autre liquide pour que la goutte reste en suspension ; à ce moment le sang, qui s'est figé en une petite boule sphérique a le même poids spécifique que le liquide ; on détermine facilement le poids de ce dernier et par là même du sang. Chez l'homme, ce poids est de 1,057-1,060 ; chez la femme (le sang comprend moins de globules), il est de 1,056-1,057 ; chez l'enfant il est encore plus faible ; de 1,060 à la naissance le P. S, passe à 1,057 les premières semaines à 1,050 après deux ou trois mois : il remonte à 1,052 à six mois, 1,054 à deux ans.

Pathologiquement il y a augmentation dans les maladies fébriles (*diphtérie*, *érysipèle*, *typhoïde*, *malaria*, (avant l'accès) *cyanose* et *affections cardiaques*, *ictère*.

Il y a diminution dans les anémies (jusque 1,028) le minimum est atteint par la *leucémie* et l'*anémie permicieuse*; elle existe aussi dans la *chorée*, la *néphrite apyrétique*, la *tuberculose* au début.

§ 5. Viscosité.

La viscosité est une qualité apparente seulement dans le sang frais.

Les hématies, à leur sortie des vaisseaux, ont une tendance naturelle à se réunir comme des pièces de monnaie, donnant l'aspect de petites piles ; ce phénomène se produit très rapidement lorsque les H. sont tombées au fond sur le plan du petit disque ; si l'on appuie délicatement sur la lamelle avec l'extrémité d'une aiguille montée, on comprime légèrement les éléments ; on les voit alors s'étirer, la longueur des piles augmente, puis ils abandonnent les piles pour se disséminer ; mais dès que la pression cesse, ils reprennent leur forme et même leur plan primitif dans les piles.

Lorsque la coagulation s'est produite, il y a diminution, au moins apparente, de la viscosité. Si l'on fait agir à nouveau la pression, les piles se dissocient et, la pression cessant, elles demeurent plus ou moins divisées.

Viscosité pathologique.

La viscosité peut, pathologiquement, augmenter dans certains cas encore mal définis. On a noté cette augmentation dans les phlegmasies du type *pneumonie*, *rhumatisme*. Elle augmente aussi dans les *cachexies* ; les piles sont alors confluentes et circonscrivent des lacs plasmatiques

d'autant plus étroits ; enfin et surtout dans la *cirrhose hypertrophique avec ictère* (maladie de Hanot) ; il y a là un véritable aspect de symbiose, tant les hématies sont soudées entre elles.

Inversement la viscosité peut diminuer, ce qui se reconnaît aisément de cette manière : en appuyant sur la lamelle, comme précédemment, les piles se désagrègent, mais lorsque la pression a cessé, les hématies restent dispersées; enfin les piles sont plus *courtes*, c'est le cas des *anémies*.

Il ne faut pas non plus confondre la viscosité hématique avec celle du plasma ; cette dernière augmente avec la concentration du plasma, comme dans le *choléra* et laisserait supposer une modification des hématies.

§ 6. **Mobilité.**

Normalement, les hématies sont immobiles, quels que soient le mode et le moment de l'examen ; dans une préparation de sang frais les éléments, élastiques, sont entraînés par le plasma dans lequel ils flottent ; ils semblent alors pousser des prolongements lorsqu'ils passent entre deux obstacles. Ces mouvements apparents sont purement mécaniques, dûs à leur légèreté et leur élasticité, et relèvent de la physique. Pathologiquement les hématies peuvent avoir des mouvements vrais, d'origine spontanée, c'est ce qu'on appelle la contractilité.

Mobilité pathologique ou contractilité.

La contractilité est un phénomène très rare appartenant surtout aux *anémies extrêmes*, quelle qu'en soit l'étiologie (pernicieuse, chlorotique, symptomatique); Hayem en a décrit quatre types différents.

a) Les globules, quelles que soient leurs dimensions, sont contractiles dans toute leur masse et *se déforment sur place*, lentement; il faut alors, à la chambre claire, dessiner leurs formes à différents moments ; on les voit s'aplatir, se gonfler, s'étrangler. C'est le type du mouvement de l'hématie nucléée.

b) Les hématies, de dimensions variables, émettent des *prolongements mobiles*. Ces prolongements sont relativement permanents et leurs mouvements ressemblent à de grandes oscillations de flagella (*anémie extrême cancéreuse*).

c) De petites hématies, des microcytes, très légères ont à la surface de la mer plasmatique des *oscillations sur place* autour d'un axe passant par leur plus grand diamètre.

d) Il s'agit d'éléments généralement nains, déformés, ayant l'aspect de bâtons noueux possédant des *mouvements de reptation* simulant des parasites, ce sont les *pseudo-parasites*; grâce à leur mobilité, ils se glissent entre les globules et gardent leurs mouvements pendant quelques heures.

§ 7. Consistance.

L'hématie est un élément qui, normalement, possède une certaine élasticité et ne peut se briser ou se segmenter.

Cette élasticité est déjà mise en évidence par l'aspect que présentent certains endroits d'une préparation de sang sec; les globules plus ou moins comprimés les uns contre les autres perdent leur circonférence régulière; ils s'aplatissent par pression réciproque et sont fixés avant d'avoir repris leur état normal ; dans la préparation de sang frais on voit fréquemment lorsqu'on appuie avec une aiguille sur la lamelle, les éléments s'étirer pour redevenir circulaires après la pression. Malassez a imaginé de laisser tomber doucement une lamelle sur la moitié d'une goutte de sang ; par capillarité les globules tendent à passer sous la lamelle ; ils y rencontrent des bulles d'air contre lesquelles ils s'entre-choquent et se déforment temporairement.

L'élasticité diminue dans les globules des *saturnins* qui paraissent rigides ; cette diminution s'accompagne d'augmentation de diamètre et de présence de granulations basophiles.

Un phénomène inverse appartient aux hématies des *anémies* ; il est possible que dans le sang circulant les hématies apparaissent normales, mais la moindre pression agit sur leur forme et leur défaut d'élasticité leur fait conserver ces déformations mécaniques.

On appelle schistocytes (Ehrlich) des éléments presque infimes, à hémoglobine, paraissant provenir d'une segmentation des globules déformés (poïkylocytose) et en particulier des piriformes. Ehrlich tend à considérer ce phénomène comme une réaction amenant une augmentation de la surface pour l'hématose.

§ 8. **Résistance.**

La mesure de la résistance et partant sa définition, ont été interprétées différemment par les auteurs : c'est une notion complexe qui embrasse tous les changements pouvant survenir à un globule rouge. Pratiquement on entend par résistance l'aptitude des hématies à conserver leur teneur normale d'hémoglobine ; suivant leur facilité plus ou moins grande à laisser dissoudre leur hémoglobine dans des milieux artificiels, elles sont plus ou moins résistantes.

Chimiquement le sang comprend un certain nombre de sels; le poids moléculaire de l'ensemble est constant; la forme et le volume des hématies, leur teneur en hémoglobine sont en fonction de ce poids moléculaire. Les solutions salines de chlorure de sodium à 10 p. 1000 correspondent sensiblement à ce chimisme ; ce sont des solutions *isotoniques*.

Lorsque la dilution est plus étendue 7, 6, 4, 3, p. 1 000, les hématies se ratatinent, leur diamètre diminue et elles tendent à la sphéricité ; à

une concentration de plus en plus forte, elles s'élargissent en s'aplatissant.

Hambürger a imaginé une méthode basée sur ce principe pour mesurer la résistance des hématies ; il varie la concentration saline de liquide qu'on mélange au sang et détermine la quantité de matière colorante mise en liberté par les globules.

La résistance *minima* est évaluée en concentration pour mille ou cent d'une solution de NaCl ; elle est de $\frac{0,44}{100}$ par la méthode Hambürger.

Vaquez a modifié de la manière suivante la technique d'Hambürger, peu pratique au point de vue clinique. Cet auteur recherche le taux salin de la solution dissolvant les hématies : dans de petits tubes on mesure 100 gouttes de solutions salines titrées différemment de 4 centigrammes en 4 centigrammes p. 100 entre 0,22 et 0,82 ; dans chaque tube on laisse tomber une goutte de sang en suivant l'ordre régulier des tubes ; au microscope on cherche si tous les globules sont détruits ; à ce moment précis, le titre du liquide est le chiffre d'*hémolyse quantitative*.

Les modifications pathologiques sont : la *diminution* dans les *anémies*, la *chlorose*, l'*hémoglobinurie paroxystique* ; l'*augmentation* appartient à l'*ictère* dont la résistance varie suivant deux facteurs : l'*intensité*, l'*ancienneté* de l'affection.

§ 9. Numération des Hématies.

Il est nécessaire de connaître la technique de la numération des globules, notion qui constitua la première recherche de réaction quantitative hématique en pathologie. On utilise pour cela divers instruments ; en France on connaît l'hématimètre et l'hématocrite. Les hématimètres les plus répandus sont les appareils Hayem-Nachet et Malassez-Potain. Quel que soit l'instrument employé, il est nécessaire pour déduire des conclusions fermes des recherches, de bien connaître la pratique de l'un d'eux, de se servir constamment du même et de rapporter les résultats à une expérience type qui sert de base. Les résultats sont alors comparables entre eux.

Les principes qui ont présidé à la construction des hématimètres sont les suivants :

a) Étant donné le grand nombre d'éléments sous un petit volume, diluer le sang en proportion connue ;

b) Mesurer le nombre absolu d'éléments dans un volume déterminé de cette dilution.

I. *Hématimètre Hayem-Nachet.* — L'hématimètre Hayem-Nachet est composé essentiellement : 1° d'un tube métallique contenant un assemblage de lentilles destinées à renvoyer à l'extrémité supérieure du tube l'image d'un petit carré quadrillé de $\frac{1}{5}$ de millimètre de côté, gravé

à l'autre extrémité ; 2° d'une lame-cellule de hauteur constante, connue et égale à $\frac{1}{5}$ de millimètre. L'appareil comporte en outre une pipette capillaire dont les graduations expriment des millimètres cubes. Tels sont les organes essentiels.

La technique de la numération est assez répandue, nous la résumerons ainsi brièvement :

1er *Temps*. — Mise au point de l'oculaire quadrillé de l'hématimètre, dans un microscope à grossissement moyen.

2e *Temps*. — Mesure du liquide conservateur des globules en quantité connue (1) (0,5 centimètre cube).

3e *Temps*. — Piqûre du doigt suivant la technique indiquée précédemment et en évitant, dans ce cas particulier de laisser pendre quelques instants la main pour y attirer le sang.

Aspiration à l'aide de la pipette capillaire, de deux millimètres cubes de sang.

4e *Temps*. — Introduire dans le liquide conservateur, par insufflation, les deux millimètres cubes de sang. Répartir également les éléments à l'aide d'un petit agitateur que l'on roule entre les doigts.

5e *Temps*. — Déposer avec l'agitateur une goutte du mélange sur la lame-cellule ; couvrir d'une lamelle bien plane dont les bords ont été légèrement humectés de salive.

(1) Les instruments doivent être absolument propres, en particulier la petite éprouvette dans laquelle on peut laisser par négligence de nombreux éléments qui y restent adhérents.

6e *Temps*. — Après leur chute au fond de la cellule, compter les éléments contenus dans un carré Établir une moyenne de la numération de cinq ou six carrés.

7e *Temps*. — Multiplier le nombre obtenu par 31 000.

Le raisonnement tenu pour obtenir ce nombre est le suivant : on a créé virtuellement un petit cube dont la base est formée par le petit carré quadrillé de $\frac{1}{5}$ de millimètre de côté ; la surface est donc de $\frac{1}{25}$ de millimètre carré. La face supérieure est dans le plan de la lamelle, la hauteur du cube est celle de la cellule, c'est-à-dire $\frac{1}{5}$ de millimètre. Le volume du cube est donc de $\frac{1}{5} \times \frac{1}{25} = \frac{1}{125}$ de millimètre cube.

D'autre part, en tenant compte de la capillarité, la dilution est d'environ $\frac{2}{496}$ ou $\frac{1}{248}$.

Soit n le nombre trouvé en moyenne dans cinq carrés ; $n \times 248$ donne le nombre d'hématies absolu dans le petit cube de $\frac{1}{125}$ de millimètre cube et $n \times 248 \times 125$ le nombre d'éléments par millimètre cube, soit $n \times 31\,000$.

Lorsque n est faible, comme c'est le cas dans les anémies, les hématies apparaissent clairsemées dans le carré et sont réparties très inégale-

ment, ce qui multiplie les causes d'erreur; il est alors prudent de moins diluer et d'employer 3, 4, 5 millimètres cubes de sang pour $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ de centimètres cube de sérum. On modifie aisément la recherche du résultat en suivant le raisonnement précédent.

Pratiquement il faut avoir grand soin : 1° de mesurer très exactement la quantité de sang à diluer; pour cela il faut essuyer à l'aide d'un chiffon ou d'un buvard les bavures de sang de l'extrémité de la pipette qui a trempé dans le sang. Il faut en outre aspirer et rejeter à plusieurs reprises le mélange dans la petite éprouvette pour être sûr d'avoir dilué tout le sang; 2° d'agiter ce mélange, et pendant cette agitation de déposer la goutte à examiner dans la cellule; 3° de compter systématiquement plusieurs carrés *successifs* dont on établira la moyenne.

Le liquide conservateur de Hayem, connu sous le nom de liquide A est composé de :

Eau distillée.....	200 grammes.
Chlorure de sodium pur.....	1 —
Sulfate de soude pur.....	5 —
Bichlorure de mercure.....	0gr,50

Ce même auteur a proposé un nouveau liquide pour la numération de tous les éléments, même des hématoblastes; ce liquide a la formule suivante (1) :

(1) Pour la numération des hématoblastes, il faut une lame cellule de un dixième de millimètre. (Voy. Hématoblastes).

Eau distillée		200 grammes.
Chlorure de sodium		1 —
Sulfate de soude		5 —
Solution iodo-iodurée	Eau... 100 gr. KI.... 5 — Iode en excès.	3,5 cent. cubes.

II. *Hématimètre Malassez.* — De même que dans l'hématimètre Hayem, le principe de la numération repose sur la dilution d'une quantité connue de sang dans un liquide conservateur et la numération dans une fraction de millimètre cube. Le liquide conservateur a changé de formule depuis les premiers essais; ce fut d'abord la solution suivante :

1 volume gomme arabique de densité 1,020.
1 — NaCl.
1 — SO^4Na^2.

On emploie actuellement la solution de sulfate de soude de densité 1,020 ou le liquide A.

La dilution est réalisée avec le *mélangeur Potain.*

Le mélangeur Potain est un tube capillaire se terminant par sa partie inférieure à l'air libre, et à son autre extrémité dans une petite ampoule munie d'une boule de verre. L'ampoule elle-même communique avec un tube en caoutchouc par lequel on peut aspirer; le tube capillaire est divisé en millimètres cubes, et l'espace compris entre deux traits à chaque extrémité a un volume de cent fois inférieur à celui de l'ampoule; d'où la facilité de réaliser une dilution au $\frac{1}{100}$; la techni-

que en est simple; on aspire du sang de manière à remplir l'espace compris entre les deux traits, puis le liquide conservateur jusqu'à ce que l'ampoule soit remplie; on agite; la boule de verre répartit également les éléments dans la totalité de l'ampoule.

La numération des globules se fait à l'aide du *capillaire artificiel* de Malassez. On appelle ainsi une bande de verre longue de 3 centimètres, sur 4 centimètres de large, épaisse d'un millimètre traversée par un canal capillaire exactement calibré, le tout est placé sur une lame; sur cette lame sont gravés des chiffres qui indiquent la capacité du capillaire pour un certain nombre de longueurs : le sang pénètre dans le tube par capillarité; quand l'appareil est rempli de sang dilué, on compte les globules que contient chaque carré de l'appareil; le nombre obtenu est multiplié par le chiffre gravé en marge sur la lame, puis par le taux de la dilution; le résultat final exprime le nombre d'hématies par millimètre cube.

III. *Hématocrites.* — Le principe général des hématocrites est le suivant :

Mesurer la masse solide ou *cruor* en volume, ou en poids, et établir la comparaison avec le volume ou le poids du sang total.

La méthode employée pour l'usage des hématocrites est la suivante :

On introduit le sang dilué à parties égales dans des pipettes graduées que l'on centrifuge; la partie solide du sang gagne le fond, les hématies, plus denses sont tout à fait inférieures. Au-dessus

est une légère couche de leucocytes, le liquide surnageant étant le plasma. Les principales causes d'erreur résident dans ce fait que la dilution rend toujours trop faible la quantité des éléments, quantité si minime qu'elle entraîne à la lecture des graduations d'importantes erreurs d'appréciation. Enfin les centrifugeuses ordinaires sont un peu lentes, relativement au moins.

Nous avons employé la centrifugeuse Krauss qui peut fournir 10000 tours et même au delà à la minute, et l'hématocrite Daland.

La vitesse de la centrifugeuse est facilement réglable; avec un peu d'habitude, on maintient aisément une vitesse constante.

L'hématocrite Daland comprend une armature métallique contenant deux tubes capillaires gradués, de 5 centimètres de long et divisés en cent parties égales de 0^{mm}, 5. On aspire le sang dans le tube gradué qu'on remplit très exactement; on agit de même pour l'autre tube qui servira à la fois de témoin pour l'examen et de contre-poids pour l'appareil.

Les deux tubes sont placés dans l'hématocrite que l'on soumet pendant deux minutes exactement à la centrifugeuse (à 77 tours de manivelle par minute). A l'aide d'une loupe, et c'est encore le point délicat, on note le chiffre de la graduation, correspondant au niveau supérieur de la masse des hématies et on multiplie ce résultat par 100000; le nombre ainsi obtenu représente la quantité d'hématies par millimètre cube.

Il faut avoir grand soin de tourner à temps

égaux et à vitesse constante la manivelle ; en effet la hauteur du cylindre d'éléments varie avec les différentes vitesses de rotation; elle est en raison inverse de la rapidité de la centrifugation; en outre la longueur des tubes et leur distance au centre de l'hématocrite doivent être constantes pour que les résultats soient comparables entre eux et à une expérience-type dont on connaît le résultat à l'avance et à laquelle on rapportera les autres.

Le grand avantage de l'hématocrite dans ces conditions est la rapidité de l'opération, la vitesse de rotation étant mesurable aisément, seule la lecture du niveau exact supérieur est cause d'erreur; mais d'un autre côté la numération des leucocytes est impossible; ces éléments constituant *à peine une ligne* blanchâtre.

Le nombre des hématies est constant; ses variations chez l'homme normal, bien constitué sont de 4310000 (Malassez) à 5500000 (Hayem) par millimètre cube.

Chez six hommes bien portants, le nombre moyen a été de 4600000.

La femme présente une légère diminution variant de 4200000 à 4800000 éléments.

L'enfant n'en a guère que 4270000 en moyenne. Quant au nouveau-né, son sang possède sensiblement plus de globules que la mère; les nombres sont concluants :

Minimum : 4340000; maximum : 6260000 : et même 6900000;

Moyenne : 5368000. Ils augmentent les pre-

miers jours et diminuent avec l'augmentation du poids.

Les modifications numériques des hématies sont de deux ordres : ou bien le nombre est augmenté c'est la *polyglobulie* ou bien il est diminué, c'est l'*hypoglobulie*.

POLYGLOBULIE.

La *polyglobulie*, ou *hyperglobulie*, *hypercythémie*, *polycythémie*, peut être physiologique, thérapeutique, ou pathologique.

a) *Polyglobulie physiologique*. — En dehors des limites d'erreur d'expérience, le nombre des globules peut augmenter légèrement.

Il y a plus de globules en hiver qu'en été (Malassez) plus chez les maigres bien musclés que chez les obèses; la première menstruation après une diminution rapide amène une augmentation du nombre accompagnée d'une diminution d'hémoglobine.

Les exercices violents provoquant la transpiration et l'alimentation riche en graisse créent une hyperglobulie physiologique.

L'*influence des altitudes élevées* sur l'augmentation du nombre des hématies est une question très discutée encore à l'heure actuelle.

Viault a expérimenté sur lui-même cette influence; de 5000000 en plaine, le nombre des globules atteignit 8000000 en trois semaines, à 4392 mètres sur la Cordillière.

Les habitants indigènes présentaient une moyenne de 7 300000 à 7 900000.

Dans le même ordre d'idées Mercier a constaté une augmentation de près de 800000 hématies en quelques heures par passage à une altitude de 1 800 mètres.

J. Gaule note en ballon, entre 4 200 mètres et 4700 mètres le chiffre de 8000000 et constate la présence de nombreux globules à noyaux nettement teintés en bleu par l'hématoxyline.

A la suite d'une ascension, on a même relaté une augmentation d'un douzième et, fait intéressant noté en même temps, une augmentation du taux de l'hémoglobine de manière à maintenir la valeur globulaire. De même Egger.

Quelles données fournit l'expérimentation? Vaquez, après avoir pratiqué chez un certain nombre de lapins l'ablation de la rate, envoie ces animaux avec d'autres, sains, à 1 500 mètres d'altitude. Douze jours après, l'examen du sang montre une hyperglobulie franche chez les animaux sains; moins considérable, mais néanmoins sensible chez les animaux dératés. Mais pour compenser cette inégalité, le diamètre de ces globules était passé de 6 μ, 33 à 6 μ, 86 (en moyenne).

Enfin l'anatomie comparée nous apprend que les chamois, animaux vivant à des altitudes élevées, ont un grand nombre d'hématies par rapport aux animaux de la plaine et que ce fait ne semble pas avoir d'autre cause que la différence d'altitude ;

telles sont les principales observations en faveur de l'hyperglobulie des altitudes.

Mais Kohlbrugge dans les tropiques, à l'île de Java, est monté à l'altitude de 1 777 mètres sans constater aucune modification.

Récemment A. Delille et Mayer ont expérimenté sur des cobayes transportés à 2 936 mètres, ils ont constaté que l'hyperglobulie était purement périphérique, mais n'existait pas dans le sang du cœur. Mais leurs expériences ne portent que sur une hyperglobulie rapide. Périphérique ou non, le retour aux altitudes basses amène une diminution aussi rapide, sinon plus que l'augmentation.

Les climats maritimes, ou des pays chauds sont maintenant considérés comme provocateurs d'hyperglobulie, sinon définitive, du moins longue et non comparable au cas précédent; cette notion fut longtemps discutée à cause de l'ancienne formule des « influences anémiantes des pays chauds ».

b) *Polyglobulie thérapeutique* (1). — Brouardel et plusieurs auteurs ont constaté à plusieurs reprises que les *médicaments arsenicaux* (cacodylade de soude en particulier) et l'*opothérapie* (corps thyroïde, moelle osseuse, surrénale) pouvaient amener une hyperglobulie notable; elle est plutôt relative car elle n'a guère été notée que dans les cas où il y avait précédemment

(1) A cette polyglobulie thérapeutique se rattache l'augmentation par les anesthésiques (éther, mélange A. C. E., etc.).

anémie plus ou moins manifeste et par conséquent hypoglobulie. De même le fer dans l'anémie, le mercure chez les syphilitiques.

Les *purgations* et l'*inanition* (Brouardel), le jeûne (Luciani, Reyne), les transpirations abondantes sont accompagnées d'hyperglobulie.

L'*injection du sérum* de Behring-Roux dans la diphtérie provoque une polyglobulie franche, passagère d'ailleurs, mais qui se renouvelle après chaque nouvelle injection pour retomber peu après au niveau primitif.

Le sérum antistreptococcique de Marmoreck ne peut provoquer une hyperglobulie même passagère, mais il a l'avantage d'arrêter une déglobulisation.

Chéron après une injection de 5 à 10 centimètres cubes de sérum isotonique artificiel (solution NaCl à 1 p. 100) constate une hyperglobulie transitoire.

c) *Polyglobulie pathologique.* — Envisagé en pathologie, le terme polyglobulie peut signifier augmentation absolue, vraie du nombre d'hématies, toutes choses égales d'ailleurs, c'est-à-dire la masse totale plasmatique restant constante, ou bien augmentation relative due surtout à une diminution du plasma, comme dans les exsudations séreuses; c'est ainsi qu'il faut concevoir les hyperglobulies, d'ailleurs peu marquées, des grands exsudats, *pleurésie*, *ascite*.

Les exsudations par diarrhées (diarrhées séreuses) et en particulier celles du *choléra* sont importantes, surtout à la période algide où l'on a pu

compter 6 500 000 globules ; de ce même groupe ressortissent les hyperglobulies des *œdèmes* de la *maladie de Bright* ; relatons aussi celles des *maladies de cœur* mal compensées (période asystolique).

Nous ne constatons guère d'hyperglobulie pathologique absolue que dans la *cyanose chronique* (congénitale ou acquise) (Malassez). Dans un cas Vaquez a pu compter jusque 8 900 000 globules et M. Keen 9 400 000 ; cette augmentation s'accompagne en outre d'une augmentation du taux de l'hémoglobine.

Cette notion est qualitativement intéressante au point de vue diagnostic ; mais quantitativement Vaquez a reconnu que le pronostic, devient grave au delà de 6 000 000 d'hématies à cause de l'insuffisance respiratoire.

La polyglobulie a été signalée dans l'*exhalation pulmonaire exagérée*, l'*intoxication phosphorée* (Limbeck), la *splénomégalie tuberculeuse* (Rendu) ; dans un cas de *kyste hydatique du foie* : de splénomégalie non tuberculeuse (1) et la splénomégalie tuberculeuse primitive.

Hypoglobulie.

L'*hypoglobulie* ou *oligocythémie* ou diminution du nombre des hématies, est fort commune ; il faut d'ailleurs distinguer avec soin olygocythémie et anémie.

(1) 9 080 000 à 9 150 000 hématies (Türk).

Par hypoglobulie on entend diminution du nombre des éléments sans autre condition; l'anémie est une notion plus complexe qui comprend outre la diminution du nombre, des variations de la quantité d'hémoglobine du sang.

L'oligocythémie se voit après les *excès*, les *fatigues*, les *privations*, le *manque d'air* (ateliers), *de lumière*, dans divers troubles circulatoires, dans quelques maladies chroniques infectieuses, *tuberculose* et *syphilis*, certaines intoxications (*saturnine*), les *cancers*, les *hémorragies* (transitoire avec les menstruations), l'*inanition prolongée* (Luciani) enfin dans la *chlorose* et surtout les différentes *anémies*. Le nombre passe de 5 000 000 à 4, 3, 2, 1 000 000, 500 000 et même 300 000.

Selon Hayem, le pronostic diffère suivant la cause; après une hémorragie, par exemple, le pronostic est grave si le nombre des hématies est $<$ 1 500 000, tandis que ce dernier chiffre est reporté à 300 000 pour un égal pronostic si l'anémie est chronique (anémie pernicieuse progressive).

L'oligocythémie se rencontre chez les individus de *complexion faible* et chez ceux qui vivent dans le *repos musculaire* presque complet (Pettenkoffer).

Le *repos* et la grossesse amènent une diminution transitoire du nombre des globules. Enfin il existe des hypoglobulies permanentes chez des individus, en apparence normaux, actifs et ne possédant que 2 000 000 d'hématies.

La *simple diminution* du chiffre des globules rouges constitue la lésion dominante des anémies consécutives à des maladies aiguës et de l'anémie chronique symptomatique au début.

La *coexistence de diminution* du nombre avec *altérations de forme* et de *dimensions* se trouve dans toutes les anémies chroniques spontanées et symptomatiques (Hayem).

Enfin d'une façon générale, il y a prédominance de globules nains dans les anémies légères et moyennes; et de globules géants dans les anémies extrêmes et pernicieuses.

§ 10. **Anémie.**

Lorsqu'on considère le globule rouge, non plus au point de vue histologique, mais physiologique, en tant qu'organe d'hématose, on constate que sa valeur est définie par deux éléments pouvant varier indépendamment l'un de l'autre :

1° Le nombre absolu par millimètre cube;

2° La quantité d'hémoglobine par millimètre cube.

L'*anémie* est une notion complexe, qui comprend d'une part l'*oligocythémie*, ou diminution du nombre des hématies, et d'autre part l'*hémoglobinémie* ou *oligochromémie*, diminution du contenu du sang en hémoglobine.

L'oligocythémie s'évaluera avec un hématimètre; il reste à étudier les variations de l'hémoglobine.

Différents procédés ont été proposés pour la mesure de l'hémoglobine dans le sang; les uns sont d'ordre chimique (1); dosage du fer dans le résidu sec, méthode qui ne ressortit pas à cette étude; les autres d'ordre physico-chimique : évaluation du poids spécifique du sang (voy. p. 32) basée sur ce principe que la densité du sang augmente concurremment avec la quantité d'hémoglobine.

D'autres procédés enfin, et ce sont les plus pratiqués, sont d'ordre physique, basés sur la colorimétrie et la spectroscopie.

La *méthode colorimétrique* repose sur le principe suivant : l'hémoglobine est le colorant du sang; sa diminution s'accompagne de pâleur du sang. Si l'hémoglobine était un produit suffisamment stable, il suffirait de créer un certain nombre de solutions de titrages différents; par comparaison des couleurs entre le sang et les solutions d'hémoglobine, on déduirait la proportion de ce produit; mais c'est un corps aisément altérable, on en a été réduit soit à colorer d'une manière plus ou moins intense du papier; à chaque intensité correspond telle ou telle proportion (chromomètre Hayem); soit à imaginer des solutions colorées stables rappelant les solutions d'hémoglobine (hémochromomètre Malassez).

La spectroscopie a été introduite par Hénocque

(1) Il y a proportion entre quantité de fer et quantité d'hémoglobine, d'où le dosage du fer; on cite cependant certains cas, en particulier la pellagre, où il y a discordance, le sang charriant plus de fer (Lucatello).

dans la pratique courante; l'oxyhémoglobine absorbe certaines parties du spectre; c'est la recherche de cette réaction d'une manière *optima* qui constitue la méthode.

Chromomètre Hayem.

Le procédé Hayem, très simple, consiste à comparer l'intensité de coloration d'une solution aqueuse déterminée de sang avec des étalons de papier coloré.

Le *chromomètre* est constitué par une lame de verre sur laquelle sont fixés deux anneaux de verre; dans chaque cellule on mesure un demi-centimètre cube d'eau distillée; dans l'une on ajoute une quantité connue de sang, variant de 1 à 15 millimètres cubes de sang (mesurés avec la pipette capillaire de l'hématimètre); sous l'autre on glisse les étalons colorés, consistant en des rondelles de papier plus ou moins coloré; il y a généralement dix étalons colorés calculés de la manière suivante :

Teinte n°	1.....	8 866 000	globules sains.
—	2.....	9 973 000	—
—	3.....	11 081 000	—
—	4.....	12 189 000	—
—	5.....	13 297 000	—
—	6.....	14 054 625	—
—	7.....	15 135 750	—
—	8.....	16 216 875	—
	9.....	17 298 000	—
—	10.....	18 379 125	—

Après avoir agité soigneusement le mélange de la première cellule pour activer la dissolution de l'hémoglobine et assurer l'égale répartition de la matière colorante, on compare la teinte obtenue avec celle des étalons vue par transparence dans l'eau distillée; il est toujours facile d'ajouter un ou plusieurs millimètres cubes de sang pour assurer l'égalité chromatique des deux cellules; on note alors :

1° *La quantité de sang pur*;

2° *Le numéro de l'étalon.*

Partant de ces données, il faut établir :

1° *La richesse globulaire* R, c'est-à-dire la quantité d'hémoglobine contenue dans un millimètre cube de sang pur.

2° *La valeur globulaire* G, ou quantité d'hémoglobine par hématie.

Supposons que l'égalité de teinte ait été obtenue avec la teinte numéro 5 et 8 millimètres cubes de sang; le calcul est le suivant :

Richesse globulaire $R = \frac{13\,297\,000}{8} = 1\,662\,125$, un millimètre cube de sang possède donc en hémoglobine ce que contiendrait 1 662 125 globules sains.

Supposons que la numération ait donné 2 334 445; on déduira ainsi la valeur globulaire :

$$\frac{\text{Richesse globulaire } R\ 1\,662\,125}{\text{Nombre des hématies } N\ 2\,334\,445} = G = 0{,}712.$$

Le critérium est fourni par le sang normal dont $N = 5\,000\,000$, $R = 5\,000\,000$.

Par suite la valeur globulaire $G = 1$

L'évaluation de l'hémoglobine est donc rapportée à la valeur d'un globule sain, celle-ci étant l'unité.

Il est intéressant de noter que ces deux facteurs, le nombre des hématies et la valeur globulaire, n'interviennent pas également dans l'appréciation de l'intensité de l'anémie. Le nombre N est plus important à considérer que G; en d'autres termes une anémie telle que N = 1 000 000, R = 1 000 000, G = 1 est plus grave que celle-ci : N = 2 000 000, R = 1000 000, G = 0,50

C'est ce qui explique que M. Hayem ait fait un classement des anémies où il fait intervenir ces deux éléments.

L'anémie du 1er degré varie entre les nombres suivants :

R = 1 à 3 000 000
N = 3 à 4 000 000
G = 0,90 à 0,65

L'anémie du 2e degré ou moyenne :

R = 3 — 2 000 000
N = 4 — 3 000 000
G = 0,30 — 0,80

L'anémie du 3e dégré ou intense :

R = 2 000 000 — 800 000
N = 4 000 000 — 800 000
G = 0,30 — 1. Moy. = 0,40.

L'anémie du 4e degré ou extrême

R ≧ 800 000
N ≧ 800 000
G = 0,88 — 1,70

Il est intéressant de constater, avec M. Hayem que le traitement ferrugineux chez les chlorotiques commence par amener l'augmentation de la valeur globulaire.

Hématoscope d'Hénocque.

L'*hématoscope* d'Hénocque est fondé sur le principe suivant : les raies d'absorption spectrales de l'hémoglobine sont plus ou moins nettement perçues suivant le titre de la solution et l'épaisseur de cette même solution.

L'instrument comprend deux lames de verre de largeur inégale ; accolées à une extrémité, elles sont écartées de 300 μ à l'autre extrémité ; si l'on introduit une goutte de sang dans l'appareil, l'épaisseur du liquide sera d'une extrémité à l'autre de plus en plus faible, la coloration sera donc décroissante avec l'épaisseur.

Sur le verre supérieur est une graduation permettant de connaître l'intervalle des lames à tous les niveaux.

On examine avec un spectroscope en partant de la plus faible épaisseur jusqu'à ce que la réaction de l'hémoglobine soit le plus nette, c'est-à-dire lorsque les raies d'adoption sont plus intenses. L'expérience montre que pour un sang normal cette épaisseur est d'environ 60 à 70 μ.

Des tables accompagnent l'appareil, tables qui permettent de connaître la quantité d'hémoglobine correspondant à chaque épaisseur.

L'avantage de l'hématoscope est de réaliser à lui seul et sans calcul des données suffisantes et de plus correspondant à une notion quantitative chimique d'hémoglobine, alors que le chromomètre est plus arbitraire.

Les résultats sont donnés en tant pour 100 d'hémoglobine.

Le taux normal est de 13 à 14 p. 100 avec de de très faibles variations physiologiques.

Lorsqu'il y a diminution de l'hémoglobine on augmente l'épaisseur de sang examinée.

M. Hénocque évalue ainsi les différentes anémies.

A partir de	11,5	à	11	p. 100....		Début d'anémie.
—	10,5	à	9	—	...	Anémie confirmée.
—	8,5	à	7	—	...	Anémie intense.
—	6,5	à	4,5	—	...	Anémie grave.
—	4	à	3	—	...	Anémie extrême ou cachectique.

Hémochromomètre Malassez.

Malassez, ayant remarqué la similitude des colorations entre les solutions d'hémoglobine et de picrocarminate d'ammoniaque, prépare une solution de ce dernier sel dans la glycérine phéniquée étendue de son quart d'eau; cette solution correspond à l'intensité de coloration d'un sang contenant 50 grammes d'oxyhémoglobine, étendu à 100 volumes d'eau, vu avec une épaisseur de 0^{cm}, 5.

La méthode repose donc sur la comparaison des deux solutions, l'une examinée à une épaisseur constante ; l'autre (le sang) placée dans un prisme ; les solutions sont visibles à travers les fentes d'une planche ; on augmente ou diminue l'épaisseur du sang par simple déplacement du prisme ; une graduation, gravée sur ce prisme, indique directement la quantité d'hémoglobine.

Le premier, Quinquaud a bien étudié les variations de l'hémoglobine dans les cas physiologiques ; en se basant sur un chiffre normal analogue à celui de M. Hénocque, soit 13 grammes d'hémoglobine pour 100 grammes de sang, il a constaté qu'il y avait plus d'hémoglobine chez l'homme que chez la femme (11 à 11,5 p. 100), plus chez l'habitant du Nord que chez celui du Midi ; plus chez l'homme habitant la campagne que chez le citadin, plus chez l'ouvrier à l'air libre que chez l'ouvrier en atelier et le mineur où le chiffre descend à 11-11,6.

Pathologiquement, nous avons caractérisé les degrés des différentes anémies.

L'activité de réduction de l'Hémoglobine.

Hénocque a introduit dans l'étude de l'hémoglobine un nouvel élément : l'*activité de réduction de l'hémoglobine*, qui présente d'intéressantes variations pathologiques. La technique de cette recherche est la suivante : on examine au spectroscope la surface d'un ongle, du pouce par

exemple ; on constate qu'il y a absorption des raies caractéristiques de l'hémoglobine l'une en D l'autre en E du spectre solaire ; si l'on provoque une asphyxie locale par application d'une ligature, on constate que la deuxième raie d'absorption (près E) disparaît en cinq à dix minutes, puis la première pâlit ; c'est le *virage*, entre trente et trente-cinq minutes ; après une minute, le spectre est réfléchi par l'ongle ; c'est ce qu'Hénocque appelle la *réduction* ; le temps écoulé entre la ligature et la réduction est appelé *durée de réduction* TR ; lorsque l'application de la ligature est prolongée jusqu'à l'asphyxie, il apparaît une raie de réduction intermédiaire.

La quantité d'oxyhémoglobine réduite en une seconde est égale au quotient de la quantité d'hémoglobine q sur la durée de réduction en secondes. Or la normale de q est de 14 p. 100. Hénocque a calculé que la normale de TR est de soixante-dix secondes et qu'il y a en moyenne réduction de 0,2 par seconde de la quantité d'hémoglobine.

Pour faciliter les calculs, on met en évidence l'*activité de réduction* AR.

$$AR = \frac{Q}{TR} \times 5 = 1 \text{ normalement.}$$

Les variations de l'AR sont pathologiques et thérapeutiques. Physiologiquement AR augmente avec la vie au grand air, les sports, l'escrime et diminue avec le surmenage.

Pathologiquement, elle diminue avec la *chlorose*

— 0,50-0,35, la typhoïde — 0,50 (remonte à 0,80 avec la guérison), l'anesthésie chloroformique. Différents moyens thérapeutiques ont pour but d'activer la réduction (toniques, ferrugineux, amers, douches); d'autres la diminuent (antithermiques).

CHAPITRE III

ÉRYTHROBLASTES (GLOBULES ROUGES A NOYAU)

Les *érythroblastes* ou *cellules hémoglobinifères*, *cellules rouges de Neumann* sont des éléments anormaux chez l'homme adulte. Ce sont des cellules rappelant par leur morphologie le lymphocyte et l'hématie dans une préparation colorée; ils ne sont pas visibles dans le sang frais. De même que pour toute cellule (l'hématie = organite) il faut employer une double coloration acide-basique (1).

Les érythroblastes comprennent trois variétés d'après leurs dimensions :

Le mégaloblaste, plus grand que l'hématie normale ;

Le normoblaste sensiblement égal ;

Le microblaste plus petit.

a) le *normoblaste,* sauf en ce qui concerne le noyau, ressemble à une hématie ordinaire ; sa morphologie, ses dimensions sont les mêmes; mais les affinités colorantes sont quelque peu distinctes ; le normoblaste possède généralement moins d'hémoglobine que l'hématie et l'action des

(1) La coloration au rouge neutre (neutralroth) du sang en goutte suspendue permet la mise en évidence des noyaux des érythroblastes par comparaison avec ceux des leucocytes, qui sont alors à peine colorés.

mélanges colorants, surtout l'éosine-bleu, décèle une tendance à la polychromatophilie.

Le noyau, généralement central, peut quelquefois être assez excentrique pour paraître sortir du corps cellulaire, il n'y a là peut-être qu'un artifice de préparation. Ce noyau est volumineux, à contours nets et prend d'une manière remar-

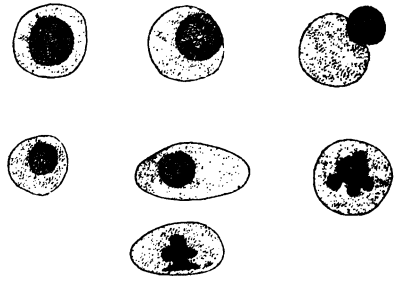


Fig. 2. — Erythroblastes normoblastes, microblastes, mégaloblastes érythroblastes multinucléés.

quable, extrêmement intense, les colorants basiques; l'hématoxyline le colore pour ainsi dire en violet noir; cette réaction particulière est souvent utile pour reconnaître la cellule d'avec les lymphocytes dont le noyau est moins basophile; il arrive même que le noyau est extra-cellulaire (leucémie); il apparaît alors comme une véritable tache d'encre.

Le *mégaloblaste* peut atteindre un volume considérable, trois à quatre fois celui du normoblaste: il est en général pauvre en hémoglobine

et son protoplasme est moins coloré que le précédent par les couleurs acides; en revanche il présente moins souvent de la polychromatophilie. Le noyau, proportionnellement moins volumineux est moins coloré que le précédent; il arrive fréquemment que le réseau chromatique est en forme de rosace; il peut atteindre 7 μ et ne possède jamais de nucléoles. Généralement unique, il peut être double, triple et même présenter une figure caryokinétique compliquée; dans un cas nous avons noté avec une certaine fréquence 5, 6 masses nucléaires et même 7 et 8 tres distinctes mais sans disposition régulière mitosique.

Les *microblastes* correspondent aux microcytes et n'ont d'autre caractéristique que leurs dimensions exiguës: leur noyau se colore d'une manière assez intense.

On tend très justement à distinguer les cas à normoblastes ou mégaloblastes prédominants; lorsque ces derniers sont en majorité (type anémie pernicieuse progress.), le taux hémoglobinique est faible, le pronostic est grave (Ehrlich).

Si les normoblastes sont en nombre (anémies simples ou secondaires), il y a indice d'une réaction utile des organes hématopoiétiques; en général, à réaction normoblastique correspond réaction hématoblastique et souvent hyperleucocytose polynucléaire alors qu'il y a diminution des mêmes éléments concurremment à a réaction mégaloblastique.

Les hématies nucléées existent dans le sang

fœtal dans les proportions suivantes (Sabrasez et Muratet) : $\frac{1 \text{ érythroblaste}}{11 \text{ hématies}}$; ici les normoblastes étaient en nombre égal avec les mégaloblastes et tous avaient une polychromatophilie remarquable tandis que les hématies normales étaient normocytes orthochromatiques ; chez l'enfant, jusqu'à cinq et six mois, une anémie un peu intense amène la réaction érythroblastique que l'on retrouve chez les enfants rachitiques, athrepsiques, spécifiques héréditaires, dans tous les cas où il y a anémie précoce.

Chez l'adulte la présence d'érythroblastes dans le sang procède des quatre principales causes suivantes :

Anémie intense, Leucémie, Intoxications, Infections.

Contrairement à ce qui se passe chez les enfants il faut une anémie assez intense pour que les cellules hémoglobinifères apparaissent dans le sang chez les adultes et leur présence est sensiblement constante dans les anémies graves (1), mortelles, qu'il s'agisse de normoblastes ou de mégaloblastes ; dans ces mêmes cas peuvent survenir des érythroblastes multinucléés.

Il y a très vraisemblablement élaboration de cellules rouges dans la moelle osseuse ; lorsque

(1) Aux anémies graves, il faut joindre la *chlorose grave* (Hayem), *l'anémie pernicieuse pseudo-leucémique.*

pour des causes encore obscures, cet organe entre en hyperactivité, les cellules de Neumann apparaissent en même temps que les myélocytes (voy p. 101) ; ici encore se trouvent fréquemment des formes multinucléées et en particulier des formes en caryokinèse ; dans ce cas l'acide osmique est le fixateur de choix.

Parmi les intoxications à réaction érythroblastique il faut signaler celles qui sont causées par le *phosphore*, le *chloroforme*, la *nitrobenzine*, ce dernier cas accompagné d'une polychromatophilie manifeste. On peut y joindre le *saturnisme*.

Les globules rouges à noyau apparaissent quelquefois dans les infections, et comme l'a remarqué Dominici, bien qu'une infection s'accompagne d'une diminution des hématies et d'une augmentation des leucocytes, il n'y a pas proportion entre le nombre des érythroblastes et l'état anémique du sang ; il faudrait alors supposer que ces éléments réagissent au même titre que les leucocytes ; la question n'est pas encore élucidée. Parmi les infections, la *variole*, la *malaria* grave sont à signaler quant à cette réaction.

Les autres causes d'apparition des érythroblastes sont les suivantes : *tumeurs des os* (Epstein), *fièvre bilieuse hémoglobinurique* (Laveran), la *splénectomie*, le *myxœdème*.

CHAPITRE IV

HÉMATOBLASTES

Les *hématoblastes*, ou *plaquettes sanguines* sont des éléments normaux du sang humain ; pour les étudier il faut une préparation de sang frais, les hématoblastes s'altérant facilement dans les préparations de sang sec ; de plus il faut les chercher au niveau même où l'on a déposé la goutte de sang où leur viscosité les a retenus.

Ce sont des éléments anucléés, plus ou moins arrondis, incolores ou à peine teintés de jaune, moins encore que les hématies, mesurant en moyenne 3 μ à 3 μ,5. Il apparaissent tantôt isolés, tantôt au contraire rassemblés et servant de point de départ aux travées fibrineuses quand celles-ci sont suffisamment nettes.

Leur origine et leur destination sont encore très discutées ; Hirschfeld les dit primitivement endoglobulaires et prenant le bleu dans la technique éosine-bleu ; ils sont ensuite énucléés et deviennent libres.

Pour Hayem, à qui revient la plus grande part de leur connaissance, les hématoblastes sont les générateurs des hématies, et lorsque leur diamètre atteint une certaine limite, 6 μ environ, ils se transforment en hématies.

Leur nombre est de 250 000 normalement ; pour en faire la numération, l'hématimètre Hayem

peut être employé avec la lame-cellule de $\frac{1}{10}$ de millimètre.

Différents liquides conservateurs ont été proposés, nous citerons :

L'urine diabétique de densité 1,039 conservée avec une proportion de 5 à 6 p. 100 d'eau oxygénée à 12° ;

Le sérum iodé ; le sérum amniotique.

Brodie et Russel ont employé la solution suivante :

Glycérine saturée de violet dahlia.....	Mélange à parties égales.
NaCl à 2 p. 100.....	

Ce mélange a l'avantage d'empêcher l'adhérence des hématoblastes entre eux et aux éléments voisins ; mais il faut agir rapidement à cause de l'action destructive de la glycérine sur les hématies ; les débris de ces dernières rendraient difficiles la numération ; ces auteurs ont trouvé un hématoblaste pour 85 globules rouges. Sur une préparation de sang sec, même faite très délicatement, ils sont rares. Mangin propose une méthode pratique d'examen ; elle consiste à déposer sur le doigt avant la piqûre, une goutte d'un mélange fixo-colorant, ou simplement fixateur (1).

(1) Premier type : mélanger ... { 3 gouttes d'une solution aqueuse saturée de violet méth. ; 5 centimètres cubes d'eau salée à 0,75 p. 100.

Deuxième type. { 1 partie acide osmique 1 p. 100. ; 2 parties NaCl à 0,75 p. 100.

Kniagkou fixe par l'acide osmique ou la formaline, colore quinze minutes dans l'hématoxyline, puis cinq à dix minutes dans le mélange suivant.

Rose bengale.....	6	p. 100
Orangé G.....	2	—
Aurantia	1	—

Mélanger et dissoudre jusque saturation dans :

Eau.	10 volumes.
Glycérine..... } Alcool absolu..... }	ãã 1 volume (2).

Ainsi traités, les hématoblastes apparaissent comme de petits discoïdes aplatis à forme très variable suivant les manipulations.

Jawein a constaté la présence de granulations basophiles dans les hématoblastes ; il établit un rapprochement entre ces granulations et la polychromatophilie des globules jeunes ; il croit donc à un phénomène de régénération.

En résumé, il faut un fixateur très rapide à cause de leur vulnérabilité ; et fréquemment il faut une heure ou deux pour leur donner une teinte légère.

Les plus grands éléments, de 6 μ à 6 μ 5 ont été trouvés dans les *anémies cancéreuses*, les *états cachectiques*, les *maladies aiguës* et *subaiguës prolongées* ; ils ont alors des formes variables et peuvent présenter dans leur partie médiane une tache ronde qui ressemble à un noyau, ou des granulations, des vacuoles.

(2) Voir coloration de Marino, p. 16.

Pathologiquement leur nombre varie de 50 000 à 800 000.

Il *diminue* dans les *fièvres longues* (typhoïde, tuberculose), les *anémies extrêmes*, l'anémie pernicieuse, dans le *purpura à grosses hémorragies* (Bensaude), la *malaria* ; l'*augmentation* peut être transitoire : c'est le cas post-hémorragique, ou durable dans la *chlorose*, l'*anémie symptomatique* légère et moyenne ; dans ce dernier cas en particulier on a signalé des hématoblastes géants doués d'une très faible consistance. Dans l'augmentation post-hémorragique, M. Hayem a reconnu une grande diversité de formes des hématoblastes, en particulier toutes les transitions entre les hématoblastes et les hématies dans la période qui précède immédiatement la réaugmentation des hématies.

Une modification importante des hématoblastes est représentée dans certaines anémies par la présence de petits cristaux entourant ces éléments ; de plus il se produit des exsudats de ces mêmes éléments formant par leur union des plaques phlegmasiques ou cachectiques, suivant les cas ; ce sont ces plaques que l'on rencontre surtout dans le réseau fibrineux comme centre des travées lorsqu'elles sont nombreuses.

Leur évolution peut être un élément de pronostic dans les *maladies infectieuses* : en effet, lorsque la convalescence est près de survenir il y a crise hématoblastique. Les complications retardent cette crise ; Von Emden a signalé un cas de crise retardée dans un érysipèle par suite d'une néphrite aiguë.

CHAPITRE V

LEUCOCYTES

I. Généralités.

La découverte des leucocytes remonte au XVIIIe siècle avec Hewson (1770); leur étude vraiment spécialisée appartient au milieu du siècle dernier; dès 1858, Virchow avait compris la place importante qu'occupait le leucocyte en physiologie pathologique, alors qu'il s'écriait : « Je réclame une place pour le globule blanc en pathologie ». Mais son étude histologique était si peu avancée que de nombreuses années plus tard une foule de savants, dont Ch. Robin et Stricker, niaient l'existence même d'un noyau dans le globule blanc. Actuellement la connaissance du leucocyte normal n'est plus l'objet de discussions; mais le débat s'est engagé sur l'origine des différentes variétés de leucocytes.

Le globule blanc adulte est une cellule pour ainsi dire autonome, circulant librement dans le courant circulatoire, en tous points comparable à une amibe, possédant un noyau et un protoplasme avec ou sans granulations.

Le protoplasme et le noyau sont comparables à ceux des autres tissus. Mais qu'entend-on par granulations?

Vers 1877, Pouchet remarque qu'un certain nombre de globules blancs présentent une affinité spéciale à l'égard de l'éosine ; mais il se borne à cette constatation; Semmer reprend l'examen de ces mêmes globules, leur donne son nom et constate que ces cellules, qu'on retrouve beaucoup plus nettes chez le cheval, ont un protoplasme rempli de petites sphères nettement séparées les unes des autres. Enfin Ehrlich reprend ce travail et y applique sa *méthode analytique*, cherchant dans les différentes réactions tinctoriales de toutes les parties du leucocyte des caractères différentiels pour en séparer les variétés.

Il complète l'étude du leucocyte de Semmer et met en évidence une différence de constitution entre les sphérules ou « granulations » et les hématies, bien que ces éléments prennent également les couleurs acides, par la coloration au jaune d'or. Les hématies en effet se colorent vivement, alors que les granulations restent incolores. Outre ces granulations, il en découvre de beaucoup plus fines dont la présence coïncide avec un noyau très découpé; ces granulations ne se décèlent qu'après l'action de la couleur neutre; puis ce sont les basophiles. Il montre que ces réactions sont constantes, et que par suite elles peuvent servir de base à une division des leucocytes en *cellules acidophiles*, plus communément appelées *éosinophiles*, *cellules basophiles*, *cellules neutrophiles*.

Pour la facilité de la description, il a appelé

α les granulations éosinophiles, ε les neutrophiles, γ les basophiles.

Les autres granulations, dont nous n'avons pas parlé, β et δ, sont, l'une β spéciale au sang de certains vertébrés (chez l'homme), caractérisée par son affinité égale pour les couleurs acides ou basiques indifféremment (granulation *amphophile*); l'autre δ n'est qu'une pseudo-granulation qu'on avait cru trouver dans une des variétés (lymphocytes).

Ehrlich compléta les différences entre les variétés par l'action de l'éther, des acides étendus, de différents sels, etc.

En résumé, ces granulations sont spécifiques de certaines variétés leucocytaires, au même titre que la forme ou les réactions tinctoriales de leur noyau, et, unies à d'autres éléments, elles aideront à les distinguer et même éclaireront leur histogénèse.

L'étude du leucocyte, en dehors des généralités, comprendra :

II. L'étude des caractères communs. — III. L'étude des caractères distinctifs de chaque variété. — IV. Les formes anormales en général. — V. Les formes monolobées anormales. — VI. Les modifications pathologiques. — VII. L'iodophilie.

II. Caractères communs à tous les leucocytes.

Si nous considérons histologiquement l'ensemble du sang, il apparaît comme un tissu d'origine

mésodermique, (au moins à son origine) au même titre que le cartilage et l'os ; comme ces tissus, il est constitué par une *substance fondamentale*, mais, tandis que cette substance est solide dans les tissus précédents (chondrine et osséine), elle est liquide dans le sang et constitue le plasma. De même, aux chondroblastes et ostéoblastes, cellules nobles, correspondent les leucocytes, et ce sont les seuls éléments cellulaires de ce tissu, les hématies ne représentant que des *organites* ou éléments anucléés.

Les leucocytes présentent à étudier des propriétés physiques et des propriétés biologiques.

a) *Propriétés physiques.* — Examiné dans le sang frais, le globule blanc apparaît comme une petite masse sphérique, incolore ; on le distingue des hématies par son aspect *nacré* spécial et granuleux, enfin par sa réfringence qui, à elle seule, permet de le différencier nettement des autres éléments figurés ; si en effet la mise au point est faite sur les hématies, à peine la différence des dimensions peut-elle permettre de le reconnaître, mais, dès qu'on éloigne l'objectif, les leucocytes apparaissent comme des éléments très réfringents, *brillants*, simulant une petite gouttelette. Le noyau, indistinct dans ces conditions est aisément mis en évidence, par l'action de l'acide acétique (au $\frac{1}{50}$, par exemple).

Le leucocyte est incolore ; comment se comporte-t-il vis-à-vis des réactifs colorants ?

De même que toute cellule, chacune de ses

parties constituantes réagit à sa façon. Le *noyau* s'empare des réactifs à auxochrome basique, d'une manière plus ou moins intense selon la variété leucocytaire, mais au moins constamment, et ces différences d'intensité sont en rapport avec des différences de constitution ; tantôt le noyau est une masse unique ou bien remplissant la presque totalité de la cellule et se colorant d'une manière intense par l'hématoxyline, ou bien n'est qu'une portion relativement faible du corps cellulaire et se colore à peine (lymphocytes et mononucléaires) ; tantôt le noyau est une masse polymorphe irrégulière, quelquefois multilobée, simulant plusieurs noyaux nettement séparés et se colorant fortement par les réactifs basiques (formes polynucléées).

Plus le noyau contient de masses chromatiques solides, résistantes, plus la coloration est intense ; quand, au contraire, il semble semi-liquide, vésiculeux, il se colore à peine. Doit-on considérer ces variations comme autant de stades vitaux de la cellule, l'intensité de coloration et le polymorphisme du noyau sont-ils l'indice d'une activité maxima correspondant à l'âge adulte, ou bien un signe de dégénérescence ? Les hypothèses les plus diverses et même les plus opposées ont été émises et le problème n'est pas résolu.

Le *protoplasme* présente, suivant la variété, une réaction tantôt acide, tantôt basique, et ces variations, jointes à celles du noyau, seront de préférence étudiées avec chacune des variétés.

A ces réactions colorantes il faut rattacher

l'étude des centrosomes qu'Heidenhain a faite, grâce à l'hématoxyline ; cet auteur a pu reconnaître la présence de ces corpuscules dans 93,7 p. 100 des leucocytes au repos ; il a en outre reconnu que les centrosomes dans la grande majorité des cas, étaient inégaux.

Il est aussi une propriété importante des leucocytes, que seuls les réactifs histologiques ont pu déceler : nous voulons parler de la *phagocytose*, autrement dit englobement protoplasmique de particules solides, que ce soient des débris d'autres éléments ou même de vieux leucocytes (macrophagie) ou des microbes, ou même des pigments ; on dit même que le liséré gingival des saturnins n'est autre qu'un apport de leucocytes plombifères.

Le réactif de choix pour ce genre de recherches est le Neutralroth (rouge neutre) qui diffuse facilement à travers les éléments vivants pour colorer les matières albuminoïdes englobées.

Le poids spécifique des leucocytes est intermédiaire entre celui des hématies (plus lourdes) et celui du plasma ; c'est ainsi que, par centrifugation, le culot solide présente au-dessus de la masse des hématies une ligne blanchâtre, qui n'est autre que l'ensemble des leucocytes.

Les globules blancs sont visqueux, plus encore que les hématies ; il est fréquent par exemple de voir, dans les petits vaisseaux du mésentère de la grenouille, des leucocytes adhérant à l'endothélium et ne se laissant pas entraîner par le courant sanguin.

Leur consistance est essentiellement molle, ils se déforment aisément.

La technique de la numération sera étudiée plus loin (Voy. page 110) : nous dirons dès maintenant que le nombre de leucocytes varie peu avec les différents auteurs ; il est d'environ 6 000 à 7 000 par millimètre cube chez l'adulte ; ce nombre est différent chez le nouveau-né et l'enfant en bas âge ; le sang, dans ce cas, contient 19 000 à à 23 000 leucocytes les deux premiers jours et ce nombre ne baisse qu'au cinquième et sixième jour.

b) *Propriétés biologiques.* — Le leucocyte est une cellule, et comme tel il présente toutes les propriétés de la matière vivante : sa vitalité se manifeste principalement par *sa motilité*, *ses fonctions phagocytaires*, *sa reproduction.*

Sauf en ce qui concerne une des variétés où le fait est inconstant ou même douteux (lymphocytes), les leucocytes sont doués de motilité ; ils sont comparables à ce point de vue à l'amibe, et, comme elle, émettent des pseudopodes ; l'étude de leurs mouvements dits *amiboïdes* est aisément réalisée, soit à l'aide de sang dilué, soit chez les animaux de laboratoire, en provoquant un appel leucocytaire par des injections péritonéales ; la température optima réside entre 22° et 37° ; ils meurent aux environs de 43° et c'est ainsi qu'on a pensé expliquer la mort dans les pyrexies, par la formation d'*embolies blanches.*

Selon un grand nombre d'auteurs, les leucocytes se reproduiraient dans le sang par les deux

modes de division directe et indirecte ; il est cependant fort rare de rencontrer des formes mitosiques dans le sang normal et les auteurs ne s'entendent pas sur les modes de reproduction habituelles des différentes variétés.

L'examen des globules blancs fixés se fait à

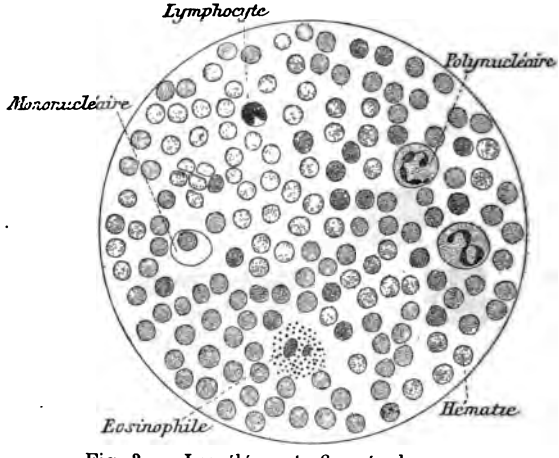


Fig. 3. — Les éléments figurés du sang dans une préparation de sang sec.

l'aide d'une des méthodes indiquées à la technique. Il est courant de faire une préparation générale dans le but d'examiner, coloré, l'ensemble des leucocytes et des hématies, ce qui permet de se renseigner approximativement sur la proportion $\frac{\text{Leucocytes}}{\text{Hématies}}$ (fig. 3).

Lorsque l'on veut étudier spécialement les leucocytes du sang et en particulier pour établir plus aisément le taux leucocytaire, il peut être utile d'éliminer les globules rouges ; il suffit alors de tremper dans la glycérine pendant trente à quarante minutes la préparation séchée et fixée, en l'agitant de temps en temps ; ou bien de tremper la préparation séchée dans l'alcool au $\frac{1}{3}$ qui dissout les hématies en respectant les leucocytes.

Le fixateur de choix pour l'étude du protoplasme et de ses granulations est la chaleur de 110° à 120° pendant 20′ à 30′ ; pour la recherche du réseau chromatique du noyau, l'acide osmique et les fixateurs qui en dérivent, le bichlorure iodé sont indiqués.

III. Variétés leucocytaires.

Il y a six principales variétés de leucocytes dans le sang normal : a) *les lymphocytes*, b) *les mononucléaires*, c) *les formes intermédiaires*, d) *les polynucléaires*, (1° *neutrophiles*, 2° *éosinophiles*, 3° *basophiles*).

a) **Lymphocytes** (1). — Les *lymphocytes* (ou microlymphocytes, mononucléaires à protoplasme opaque, microcytes, petits mononucléaires, globulins) sont des cellules dont l'origine normale réside incontestablement dans le tissu lymphoïde (rate, ganglions lymphatiques, follicules clos, etc.), ils

(1) *Voyez pl. II.*

constituent de plus la grande majorité des éléments de la lymphe. Leurs caractères distinctifs sont les suivants :

1) *Leur infériorité de dimension* ; leur diamètre est sensiblement comparable à celui d'une hématie et varie entre 6 μ, 5 et 9 μ environ.

2) *Leur forme* assez régulièrement arrondie; quelquefois leur périphérie possède de petits prolongements.

3) *Leur protoplasma*, constitué par un mince disque, tantôt en couronne autour du noyau, tantôt en croissant, souvent à peine visible au point que les auteurs avaient d'abord considéré ces cellules comme des noyaux libres; ce protoplasma est toujours coloré par les réactifs, mais il n'a pas d'affinité spéciale ; tandis qu'avec l'éosine hématoxyline il apparaît teinté de rose ; avec le bleu de méthyle ou la thionine, il est fortement teinté et paraît plus basophile que le noyau ; Ehrlich avait pensé à l'existence de fines granulations qu'il avait appelées δ, spécifiques des lymphocytes; il a abandonné cette opinion depuis déjà plusieurs années; on peut quelquefois déceler une *structure réticulée* (fig. 4).

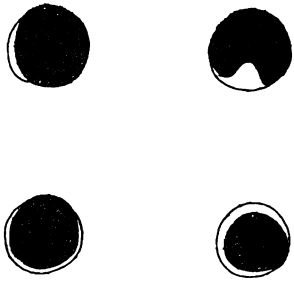


Fig. 4. — Les lymphocytes.

4) Le *noyau* est considérable par rapport à la masse cellulaire ; il est quelquefois central, souvent excentrique, tantôt circulaire, tantôt en bissac; discoïde à bords épais (Hayem) il semble légèrement excavé comme une hématie, ainsi qu'on peut le constater en éloignant ou rapprochant l'objectif; comme tous les noyaux, il a une affinité élective pour les colorants basiques, avec une grande intensité par exemple avec l'hématoxyline ; si la préparation est faite délicatement, on décèle des inégalités de coloration caractérisant des masses de chromatine irrégulières centrales et une bordure circulaire inégalement distribuée; avec le methylblau, le noyau est moins coloré que le protoplasme, au moins dans certaines formes. Enfin ce noyau peut posséder un nucléóle plus ou moins volumineux.

5) Leur *immobilité* paraît constante selon la plupart des auteurs; Jolly croit les lymphocytes mobiles; cet auteur fonde son opinion sur ses recherches dans des cas de lymphocytémie, où il a vu se déplacer les lymphocytes; mais lui-même fait des restrictions assez sérieuses: la majorité des plus petits éléments, par conséquent des lymphocytes les plus caractérisés, puisque le sang frais ne permet pas la distinction entre les variétés, était immobile ; puis il s'agissait de cas pathologiques graves. Enfin, ce qui est en rapport dans une certaine mesure avec cette immobilité, il ne sont pas phagocytes comme l'a montré Metchnikoff.

La coloration par l'éosine-hématoxyline permet

de différencier nettement le lymphocyte des autres formes ; à l'aide de réactifs colorants divers Dominici a distingué des sous-variétés possédant leur autonomie propre ; c'est ainsi qu'il décrit, sous le nom de *cellules-mères de lymphocytes*, certains éléments capables d'émettre des bourgeons protoplasmiques pouvant se détacher ; le lymphocyte à réaction protoplasmique et nucléaire très basophile est appelé par ce même auteur *plasmazelle* ; on distingue assez bien ce type et le précédent à l'aide du methylblau ; ce ne sont guère que différents stades physiologiques, peut-être vitaux, du type commun que nous avons désigné sous le nom de lymphocytes.

Les lymphocytes constituent dans le sang adulte :

22 à 25 p. 100 du nombre total des leucocytes N^GB pour Erhlich, Chantemesse, Duval, Ouskoff, 20 p. 100 pour Courmont et Montagard ;

2 p. 100 selon Dieulafoy (d'après Jolly) ;

10 p. 100 selon Hayem. Nos observations personnelles nous ont donné 11 à 12. Ces différences considérables tiennent aux différences de critérium des différents auteurs, dans la distinction des lymphocytes et de la variété suivante : les mononucléaires ; certains même préfèrent établir le pourcentage de l'ensemble de ces variétés sous la rubrique générale de formes monolobées ; il y aurait alors :

34 à 35 p. 100 de monolobées pour Leredde et Besançon, Jolly ; 32 p. 100 pour Besançon et

Labbé et en général pour la majorité des auteurs.

Ces chiffres s'appliquent au sang adulte; chez l'enfant il en est tout autrement.

Chez le nouveau-né Jolly a trouvé 56,7 p. 100 de formes monolobées, chez l'enfant ce nombre varie en diminuant de 55 à 43 p. 100 de un à quatre ans (Carstanjen).

Chez le vieillard ce même pourcentage donne 25 à 27,7 formes mononucléées.

b) **Mononucléaires** (1). — Les *mononucléaires* (ou grands mononucléaires, grands lymphocytes de Denys, polyeidocytes de Darier, macrocytes, grandes cellules hyalines, et souvent ensemble des grands et moyens monolobés pour certains auteurs qui réservent le nom de petits mononucléaires à la variété précédente), constituent la seconde variété des leucocytes normaux sanguins.

1) Les dimensions sont en général beaucoup plus grandes que celles des lymphocytes; ce sont en effet de grandes cellules d'un diamètre moyen de 16 à 17 μ variant entre 15 à 20 μ dans le sang; dans le tissu conjonctif où elles constituent la cellule migratrice, leurs dimensions sont plus considérables, et peuvent atteindre jusqu'à 30 μ et plus; enfin dans la leucocythémie les formes anormales peuvent atteindre 25 à 26 μ; ces éléments en revanche sont peu mobiles dès qu'ils dépassent 19 à 20 μ.

2) La forme du mononucléaire est plus ou moins ovalaire ou arrondie et donne assez l'illusion d'une

(1) *Voyez* pl. II.

membrane qu'on étalerait : « Le protoplasme présente un bord mince, net, non sinueux, « réfractant faiblement la lumière..., translucide ou à reflets argentins » (Hayem). Il est dépourvu de granulations (fig. 5).

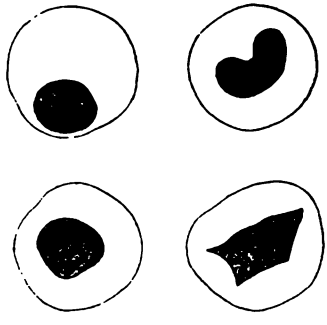


Fig. 5. — Les mononucléaires.

3) Le protoplasme représente une portion beaucoup plus considérable du corps cellulaire que dans la forme précédente, surtout dans les grandes formes. Dans la coloration éosine hématoxyline, il ne retient rien ; il est cependant légèrement basophile comme le montre l'action du methylblau.

4) Le *noyau*, assez grand, est tantôt arrondi (formes moyennes et grandes), tantôt quadrangulaire et mal découpé dans certaines grandes cellules ; il apparaît dans sa forme type nettement monolobé vésiculeux ; il contient cependant un réseau chromatique altérable et qu'on ne peut bien déceler qu'avec les fixateurs osmiques (acide osmique au $\frac{1}{50}$, mélanges de Flemming fort et Fol) ou le bichlorure de mercure-alcool iodé (Dominici) ; avec l'éosine hématoxyline, il est mal coloré, moins bien en tous cas que dans la variété

précédente, avec un minimum d'intensité dans les grandes formes de noyau anguleux. Il ne possède jamais de nucléoles.

Le pourcentage des mononucléaires varie en raison inverse de celui des précédents, le nombre total des formes monolobées étant accepté par tous les auteurs aux alentours de 30 à 32 p. 100.

Il est de 1 p. 100 (Chantemesse), 2 à 4 p. 100 (Ehrlich), 11,5 p. 100 (Courmont et Montagard), 26 p. 100 (Hayem), 36 p. 100 (Dieulafoy, d'après Jolly). Il a été de 20 à 22 p. 100 dans nos observations personnelles.

c) **Formes intermédiaires** ou **de transition**. — Il existe des formes de transition entre les mononucléaires et la variété suivante, celle des polynucléaires; si nous les citons à cette place, c'est que ces formes se rapprochent plus du « mononucléaire » que du « polynucléaire ». Elles sont caractérisées par une diminution du volume protoplasmique et par un changement du noyau ; celui-ci d'ovalaire devient réniforme, ses filaments chromatiques sont plus nets, l'ensemble du noyau est mieux coloré; le protoplasme peut contenir çà et là de fines granulations neutrophiles, alors qu'on décèle parfois au niveau du hile des granulations ténues pseudo-éosinophiles ou amphophiles. La technique de Romanowsky est excellente pour mettre en évidence les délicates différences de la chromatine nucléaire entre ces formes de transition et la variété précédente; ces formes ont des dimensions un peu plus *grandes* que les polynucléaires et sont assez rares

dans le sang où elles constituent 1 à 1,5 p. 100.

Un certain nombre d'auteurs rattachent les lymphocytes aux mononucléaires ; entre ces formes existeraient toutes les transitions possibles ; ils établissent un pourcentage commun entre elles. Il semble cependant que, dans le sang normal, il existe des différences caractéristiques qui permettent de distinguer l'une ou l'autre de ces formes.

1) Les colorations les plus délicates peuvent être obtenues après fixation osmique par l'éosine et l'hématoxyline : les deux types sont alors morphologiquement distincts et répondent à la description que nous en avons donnée ; le premier est toujours net et toute cellule qui s'en éloigne doit être rattachée au groupe des mononucléaires. Denys a reconnu l'existence de gros lymphocytes dans lesquels existaient des nucléoles ; or, si leur présence n'est pas absolument constante chez le lymphocyte, du moins elle n'est jamais reconnue chez le mono ; aussi ne peut-on assimiler ces formes lymphocytiques aux mononucléaires, comme le voulait cet auteur.

Il est intéressant de prolonger quelques minutes l'action de l'éosine alcoolique dans le mode de préparation simple et rapide que nous avons décrit. On lave soigneusement avec un courant d'eau régulier pour éviter une coloration générale de toute la préparation ; l'hématoxyline est appliquée comme nous l'avons indiqué ; on peut alors constater que les protoplasmes des leucocytes se comportent de la manière suivante : les *lymphocytes* ont un protoplasme également et

complètement teinté de rose rouge ; celui des mononucléaires est absolument incolore dans sa masse, mais il semble que l'on ait créé des granulations éparses assez volumineuses, intermédiaires sous ce rapport entre les α et les ε, granulations fortement colorées en rouge et se détachant sur le fond transparent, laiteux du protoplasme : celui des polynucléaires neutrophiles est teinté aussi par l'éosine, mais il se distingue de celui des lymphocytes parce qu'on devine plutôt qu'on ne décèle les granulations ε qui sont alors légèrement réfringentes; en ce qui concerne les P. éosinophiles, les α ne sont plus nettement distinctes et il faut une certaine habitude pour reconnaître le P. α du P. ε; cette recherche est cependant facilitée par ce fait que la coloration du P. α est plus intense; d'autre part le noyau de ces derniers est moins coloré et sa morphologie est un peu distincte du précédent. — Ce critérium nouveau de distinction correspond à ce que M. Hayem a défini grands et petits monos opaques (lymphocytes), grands et petits monos transparents (mononucléaires).

2) La *pyronine*, matière colorante bleue, réactif microchimique d'alcalinité, colore nettement en rouge intense le protoplasme du lymphocyte, alors qu'il teinte à peine en rose celui du mono (Pappenheim).

3) Si nous passons dans le domaine de la médecine expérimentale, on peut constater qu'une infection staphylococcique créant chez le lapin une leucocytose, permet d'assister à l'apparition

intra-mononucléaire de granulations spécifiques neutrophiles (ε) et à toutes les formes de transition entre les noyaux mono et polylobés (1).

4) Les lymphocytes et les mononucléaires dans leurs formes extrêmes les plus typiques peuvent varier isolément quant à leur nombre, et leurs courbes sont absolument indépendantes l'une de l'autre, voire même inverse (Voy. courbe page 160).

5) La *cytologie* si intimement liée à l'hématologie, nous apprendra par exemple que les exsudats pleuro-tuberculeux primitifs sont caractérisés par la présence presque exclusive de lymphocytes, et même dans l'immense majorité des cas l'absence des mononucléaires est complète.

6) L'origine de ces cellules est encore discutée, mais il semble que, s'il est hors de doute que les organes lymphoïdes (rate et ganglions) soient les générateurs des lymphocytes et même les seuls générateurs (Levaditi) il n'en est pas de même en ce qui concerne les mononucléaires ; si même, comme l'affime la théorie uniciste, les cellules granuleuses dérivent du lymphocyte par l'intermédiaire du mononucléaire, lors de néoplasies du tissu lymphoïde, il en résulterait concurremment diminution et des lymphocytes, et des mononucléaires ; de là même des cellules granuleuses (polynucléaires) ; or il n'en est pas ainsi ; le nombre des mononucléaires et de ces dernières ne se modifie pas, ou peu, ou alors indirectement.

(1) Ce même phénomène n'est pas rare dans le sang humain au début des polynucléoses.

7) Les lymphocytes types sont les seuls éléments figurés de la lymphe, jamais on n'y trouve de monos et, pour cette raison, M. Hayem pense que ces derniers ne sont pas amenés par ce liquide.

8) L'immobilité, au moins relative, des lymphocytes s'oppose à la mobilité des mononucléaires qui jouissent de mouvements amiboïdes nets et sont doués de phagocytose ; les mouvements des lymphocytes ne sont pas, dans le cas de Jolly, comparables à ceux des autres cellules ; ces cas étaient même très graves et avaient amené de grandes perturbations dans la formule hémoleucocytaire puisque le pourcentage des lymphocytes s'élevait à 70-80 p. 100.

Enfin les lymphocytes du lapin, par exemple, sont absolument immobiles.

Parmi les raisons qui semblent s'opposer à ces distinctions, il faut citer celle qui est fournie par la leucémie lymphatique ou lymphocytémie ; cette leucémie serait caractérisée par une surabondance de lymphocytes et de mononucléaires, coïncidant avec une hypertrophie du système ganglionnaire ou adénie ; à la vérité les lymphocytes ont une morphologie comparable à celle que l'on retrouve dans le sang normal ; mais les grandes formes ne représentent pas le mononucléaire normal ; c'est plutôt un lymphocyte hypertrophié qu'un mono ; son noyau est grand (1), le type cellulaire est constant dans son ensemble et on ne retrouve pas les for-

(1) Jolly considère la lymphocytémie comme une sorte de lymphocytose chronique avec deux formes (grands et petits lymphocytes).

mes signalées plus haut des monos du sang normal.

La question n'est en somme pas nettement résolue, ou tout au moins acceptée par tous les auteurs dans le sens que nous avons indiqué : cependant la majorité des hématologues tend à établir le pourcentage des leucocytes en tenant compte des deux variétés.

d) **Polynucléaires** (1). — Les polynucléaires constituent la majorité des cellules blanches du sang; ils se subdivisent en P. neutrophiles, P. éosinophiles, P. basophiles suivant la nature des granulations qu'ils contiennent ; il ne faut pas croire, comme son nom semble l'indiquer, que le polynucléaire renferme plusieurs noyaux ; Ranvier surtout a mis en évidence qu'il s'agissait d'un noyau unique, mais polylobé ou plutôt polymorphe ; les subdivisions, basées sur la nature des granulations, sont absolument indépendantes les unes des autres et doivent être étudiées séparément.

Le P. **Neutrophile** (ou Leucocyte à noyau polymorphe, bourgeonnant, lobé, pluri ou multilobé, leucocyte vieux d'Ouskoff, neutrophile) est plus fréquemment appelé polynucléaire sans autre épithète, poly même pour abréger. C'est une cellule dont les *dimensions* sont intermédiaires entre celles du lymphocyte et du grand mononucléaire et varient entre 9 à 12 μ environ avec de faibles écarts ; ce n'est que dans de très rares cas pathologiques que l'on voit apparaître des formes plus petites ou plus grandes.

(1) Voy. pl. III.

Le *protoplasme* est essentiellement caractérisé par la présence de très fines granulations, dites « neutrophiles » (ε d'Ehrlich) non décelables par les réactifs ordinaires, acides ou basiques, ni même par un mélange tel que l'éosine hématoxylique, ni par les réactifs métachromatiques (thionine etc.); il faut un réactif colorant à auxochrome neutre, tel que le triacide d'Ehrlich

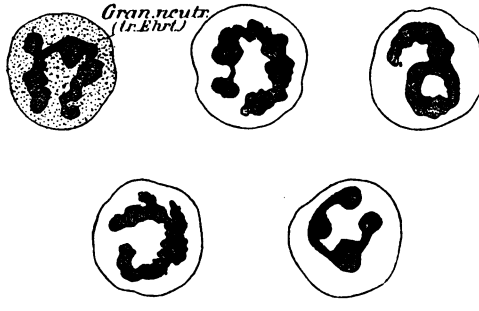


Fig. 6. — Les polynucléaires neutrophiles.

ou le Bleu-Méthylal-Eosine; ces granulations sont extrêmement ténues, très nombreuses et remplissent le protoplasme dans toute son étendue; des auteurs comme Kanthack, Hardy, Dominici refusent d'attribuer son autonomie à la neutrophilie de cette ε et la considèrent comme acidophile ou amphophile, en variant les modes de fixation et de coloration (Voy. plus loin cellules amphophiles p. 102) (fig. 6).

En tous cas, avec la fixation par chaleur à 110-120° pendant un certain temps et coloration

triacide, on distingue toujours nettement les neutrophiles des autres cellules et même chez les animaux qui possèdent normalement des granulations amphophiles βE (le lapin par exemple). Dans le sang frais, les granulations ε sont invisibles; cependant M. Hayem a constaté dans les anémies du 4e degré, la présence de polynucléaires possédant les particularités suivantes : le globule au lieu d'être étalé, translucide, égal dans ses différentes parties, réfractait fortement la lumière au niveau de son bord; la dessication sur lame lui laissait son diamètre de l'état humide; l'usage des colorants permit à cet auteur de déceler une surproduction de granulations ε formant couronne au pourtour du globule.

En dehors des granulations, le protoplasme ne paraît pas avoir d'affinité bien spéciale; l'usage prolongé des colorants acides, en particulier de l'éosine, en solution hydroalcoolique teint le protoplasme en rose; Jolly a même constaté qu'il suffisait de tremper quelques secondes dans l'eau la préparation fixée et de colorer ensuite à l'éosine bleu de méthylène; de même, sans cette précaution préalable, des résultats identiques sont obtenus avec l'éosine hématoxylique Renaut lorsque l'action de ce réactif dure plus de trente à quarante minutes; il arrive aussi dans certaines maladies du sang, la *chlorose* en particulier, qu'il y a surcharge hémoglobique des neutrophiles; ces cellules se colorent alors assez vivement par les réactifs ordinaires, et pourraient en imposer pour un éosinophile à granulations serrées.

Le *noyau*, polymorphe, comprend plusieurs masses chromatiques unies par des filaments quelquefois extrêmement ténus de nucléine ; il prend très vivement les couleurs basiques, bien qu'inégalement, puisqu'on peut déceler dans le corps nucléaire de véritables vacuoles séparant des masses chromatiques très colorées.

Pratiquement, sur une préparation de sang sec colorée très simplement (éosine-hématoxyline) l'aspect seul du noyau au point de vue morphologique et sa réaction basophile assez intense permettent de reconnaître aisément le neutrophile, alors même qu'on n'a pas mis en évidence les granulations spécifiques.

Le polynucléaire est une cellule migratrice et phagocyte, et à ce sujet, Jolly (1) a donné une explication curieuse de la forme du noyau des neutrophiles ; il suppose le noyau malléable comme de la cire demi-molle ; la cellule subissant la diapédèse est obligée de s'étirer dans divers sens ; le corps cellulaire reprend bien la forme sphéroïde, mais le noyau plastique a conservé de ses changements divers la forme étirée, moniliforme sous lequel on le reconnaît dans les préparations.

Le nombre des polynucléaires, relativement considérable par rapport aux autres variétés, est le suivant dans le sang adulte :

70 à 72 p. 100 selon Ehrlich, Chantemesse, 61,7 p. 100 (Dieulafoy, Jolly), 62,5, (Hayem) (Voyez en outre taux leucocytaire page 118). Chez

(1) Jolly, Thèse de Paris.

l'enfant il varie de 40,5 (nouveau-né) à 60 p. 100 à 5 ans pour Carstanjen, et 12 ans pour Courmont et Montagard.

Polynucléaires éosinophiles. — La plus simple technique permet de déceler les neutrophiles, ne fût-ce que par leur nombre élevé; il n'en est pas de même ici; le polynucléaire éosinophile, connu sous le nom d'éosinophile, étant donnée sa rareté, exige, lorsqu'on veut en faire une étude un peu spéciale, principalement dans les cas pathologiques où son taux varie, une petite modification de la technique; les granulations, en effet, s'altèrent au contact de certains produits; il faut éliminer les fixations par l'alcool absolu-acide osmique, formol, qui rendent souvent diffuse la coloration ou la modifient. *La chaleur à 120°* pendant 20 minutes est certainement le meilleur fixateur des granulations.

Les granulations α sont non seulement acidophiles ou « *oxyphiles* », comparables en cela aux hématies, mais plus particulièrement éosinophiles ou orangeophiles, c'est-à-dire que dans un mélange de plusieurs couleurs acides, elle font élection d'éosine ou d'orange. Faisons agir le mélange éosine-aurantia-induline; l'aurantia colore les hématies, l'éosine les α, l'induline colore les noyaux. Faisons agir le triacide; ce réactif colore en jaune les hématies, en rouge de vin les α; cependant la thionine les color quelquefois en vert très clair.

La granulation oxyphile α n'a pas les réactio de l'hémoglobine, dont elle se distingue par s

insolubilité dans l'eau et la glycérine : une préparation simplement séchée et trempée soit dans l'eau, soit dans la glycérine, ou l'alcool au 1/3 perd son hémoglobine en conservant les granulations ; de même, les α résistent à l'éther, au chloroforme à l'essence de térébenthine, l'ammoniaque au $\frac{1}{50}$, l'acide acétique étendu au $\frac{1}{50}$.

En résumé, on fixera de préférence par la chaleur, ou faute de temps, au chloroforme ; on colorera par le triacide ou par une méthode générale ou plus particulièrement par le réactif suivant :

75 parties de...	Éosine.....	0gr,8
	Orange G.....	0gr,8
	Eau.....	100 grammes.
50 parties de...	Fuchsine acide.	1 gramme.
	Alcool à 60°....	100 grammes.

(Formule Leredde modifiée.)

Colorer à froid deux à trois minutes. On peut aussi utiliser la fixation à l'acide chromique, suivie de l'éosine-hématoxyline.

L'éosinophile ressemble dans ses dimensions à un neutrophile ; il s'en distingue nettement par la présence de granulations sphériques, volumineuses, au moins relativement à celle des polynucléaires et de plus acidophiles α.

Les α ont la forme d'une petite gouttelette sphérique incolore dans le sang frais, se colorant plus franchement à la périphérie qu'au centre.

Leur nombre est variable : tantôt elles sem
groupées autour du noyau en constituant u

cle très net, tantôt elles sont moins nombreuses et aberrantes; il ne s'agit d'ailleurs pas là d'un phénomène de mort de l'élément, mais d'une phase de son activité surprise par la fixation; on a pu en effet (Jolly) constater dans le sang frais la dispersion des granulations suivies un instant après de rassemblement : l'existence du protoplasme lui-même a été mise en doute; il n'est, en tous cas, décelable par aucun réactif (fig. 7).

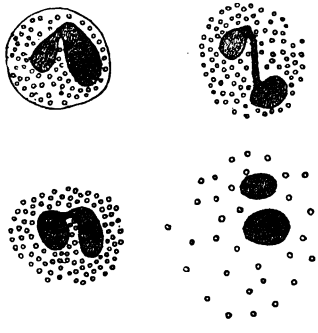


Fig. 7. — Les polynucléaires éosinophiles.

Le *noyau* est plutôt polylobé que polymorphe, car à cette dernière appellation s'attache une notion d'irrégularité qui n'existe pas dans le noyau de l'éosinophile. Ce noyau comprend généralement deux masses soit franchement circulaires, soit piriformes et dans ce cas fréquemment unies par un mince filament de nucléine. Elles se colorent un peu moins nettement que celles des neutrophiles, paraissent vésiculeuses et seraient nucléolées (Hayem).

Jamais dans le sang normal on ne trouve de noyau monolobé, pas plus d'ailleurs que des neutrophiles monolobés; ce n'est guère que dans la

leucémie myélogène, lors d'une activité exagérée de la moelle, et dans certains cas d'éosinophilie intense (helminthiase) qu'on voit apparaître ces formes, hôtes normaux de la moelle sous le nom de *myélocytes* α ou ε et dont dérivent les polynucléaires α et ε du sang.

Le nombre représentant le pourcentage des éosinophiles ne s'éloigne guère avec les différents auteurs de 1 à 3 p. 100, avec de très faibles variations chez le vieillard et l'enfant.

(Voyez le taux leucocytaire et la numération des éosinophiles pages 112 et 117.)

Le P. **basophile** (ou *mastzellen*, cellule à grains métachromatique γ, cellule d'Ehrlich) est une cellule blanche du sang normal dont les dimensions sont en général un peu inférieures à celles d'un neutrophile et varient de 8 à 11 μ. Sa forme est assez variable et rappelle tantôt le neutrophile par son contour arrondi, tantôt certaines cellules étoilées du tissu conjonctif à cause de ses ramifications, et en particulier les clasmatocytes.

Le *protoplasme* est caractérisé par la présence de granulations *basophiles métachromatiques* γ : basophiles, faisant élection des seuls colorants basiques ; métachromatiques se colorant d'une autre teinte que le pigment; les γ sont constituées par des corpuscules de dimensions inégales, et irrégulièrement réparties dans le protoplasme souvent vacuolé ; elles ont une tendance à la localisation périphérique et sont en somme moins bien différenciées dans leur morphologie que les α : elles sont solubles dans l'eau, l'acide acétique,

l'éther ammoniacal, mais résistent à l'alcool absolu et la liqueur d'Hoffmann. Les colorants de choix sont la thionine, le bleu polychrome d'Unna qui se fixent sur elles en rouge brique ou brunâtre, le krésyl violet (Voyez en outre Technique page 16.)

La métachromasie des γ est un élément de différenciation entre les mastzellen et les clasmatocytes, les granulations de ces derniers ne possédant pas cette propriété (fig. 8).

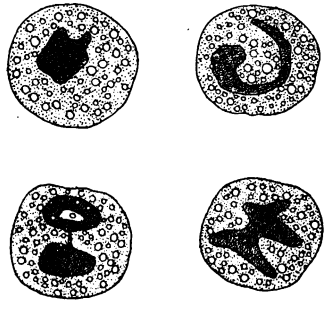


Fig. 8. — Les polynucléaires basophiles (mastzellen).

En dehors du sang, on a retrouvé les mastzellen dans le pus des blennorragiques (Neisser), dans des ascites, chez des leucémiques; des éléments analogues ont été signalés dans le tissu conjonctif, dans les papilles du derme, dans le thymus.

Le *noyau* des mastzellen sanguins est rarement mononucléé ; au contraire « son polymorphisme est des plus capricieux ; en général, trois ou quatre lobes arrondis ou ovalaires sont réunis par des filaments très fins ; d'autres fois, ces lobes sont totalement séparés l'un de l'autre, de sorte que l'on a devant soi une image nucléaire ressemblant à celles qu'offrent certains polynucléaires neutro-

philes à noyau fragmenté » (Levaditi). En général, le polymorphisme du noyau des mastzellen ne répond pas tout à fait à celui du polynucléaire neutrophile, et la coloration du noyau, rougeâtre au triacide, est plus pâle que chez les neutrophiles.

Coloré au bleu polychrome d'Unna, il apparaît bleu pâle; « il présente une mince membrane d'enveloppe et quelques fines granulations chromatiniennes » (Delamare).

Les basophiles d'Ehrlich sont rares dans le sang humain et ne représentent jamais plus de 0,5 p. 100 des leucocytes; il seraient plus nombreux chez l'enfant (0,88 à 1,86) pour Canon.

IV. **Formes anormales granuleuses.**

a) **Myélocytes.** — Il est un groupe de cellules dont la présence, anormale dans le sang, est au contraire constante dans la moelle osseuse; ce sont les éléments décrits par Cornil sous le nom de *cellules médullaires*, par Hayem sous le nom de *leucocytes gigantesques*, et par Ehrlich sous le nom de *myélocytes*, c'est-à-dire cellules de la moelle.

Ce sont des éléments de dimensions variables, de 10 à 25 μ, possédant un noyau monolobé volumineux, vésiculeux, central, prenant faiblement les réactifs basiques. Leur protoplasme est granuleux et ces granulations sont, suivant les cas, neutrophiles, oxyphiles, ou basophiles.

Les myélocytes n'apparaissent guère que dans

les cas de *leucémie myélogène*, et de *variole* grave.

Quelle que soit la réaction chromatique de leurs granulations, les myélocytes, selon Dominici, évolueraient tous selon un même processus. Cet auteur admet l'existence d'un myélocyte non granuleux basophile, dont le protoplasme et le noyau sont nettement colorés par le polychrome d'Unna.

Le myélocyte, de dimensions généralement inférieures à celle des granuleux, naîtrait lui-même d'une cellule monucléée que Dominici compare à un lymphocyte. Par élaboration secondaire de granulations spécifiques il se transforme peu à peu pour devenir un myélocyte type ε, α ou γ.

Lorsque ces éléments passent dans le sang ils se distinguent nettement des polynucléaires ε, α ou γ par l'aspect spécial de leur noyau, grand, *perforé*, peu colorable.

Ce sont les myélocytes qui donnent naissance aux cellules polynucléées du sang normal.

b) **Cellules amphophiles.** — Les cellules possédant des granulations amphophiles n'existent pas chez l'homme et le singe, alors qu'elle se rencontrent chez les autres mammifères concurremment avec des cellules ε. Les granulations β, très fines, prennent tantôt la teinte acide, tantôt la teinte basique, des réactions histochimiques permettent de les séparer des neutrophiles ; cependant certains auteurs, dont Dominici, Marino, etc., tendent à les faire rentrer dans un groupe commun en se basant sur ce fait que les polynucléaires ε humains peuvent, *dans certaines conditions* retenir, soit les couleurs acides, soit les couleurs basiques ; pour

cela, ces auteurs fixent à l'acide osmique ou font agir à chaud les colorants ; il est probable que ces manipulations changent assez la composition de la molécule pour que ses réactions histochimiques s'en ressentent (Levaditi) ; pour Borissof les granulations ε ne fixent pas les couleurs basiques ou acides, parce qu'elles s'y dissolvent et nullement parce qu'elles sont incapables de les fixer : ce même auteur considère le triacide comme « acide » et par conséquent les ε sont acidophiles ; enfin les amphophiles seraient acidophiles parce qu'elles fixent tous les colorants acides et une partie seulement des colorants basiques.

Il est une autre espèce de cellule que l'on rencontre chez le lapin, le cobaye etc., dont le protoplasme renferme également des granulations dont les dimensions sont intermédiaires entre les ε et les α, ainsi que leurs réactions chromatiques. Ces granulations, dites *pseudo-éosinophiles* ou βE se rapprochent des α par leur affinité pour l'éosine, bien que cependant elles soient plus éosinophiles qu'orangeophiles, et des ε par leur coloration violacée au triacide.

La question de séparation des éléments par leurs granulations est en réalité plus complexe ; aux affinités colorantes il faut ajouter leur solubilité dans l'eau, les acides, les bases, l'alcool, l'éther, etc...

Au point de vue pratique, dans le sang humain nous n'avons à considérer que les trois espèces, α, ε et γ, qui se distinguent nettement les unes des autres, entre lesquelles on ne trouve pas de formes

de passage, caractérisant des cellules qui évoluent indépendamment l'une de l'autre.

A ce groupe il faut rattacher les *pseudo-lymphocytes neutrophiles* d'Ehrlich; ce sont de petits éléments dont la morphologie rappelle celle des lymphocytes, et qui contiennent des granulations ε; ils proviendraient d'une fragmentation des polynucléaires neutrophiles et seraient extrêmement rares.

V. A. Formes monolobées anormales non granuleuses.

Il existe deux principales formes anormales de ce type, qui, toutes deux, appartiennent en particulier à la formule hémo-leucocytaire de la variole: ce sont ces cellules de Türk et un élément que Weil appelle plasmazelle.

1° Les *cellules de Türk* sont des éléments de dimensions variables, intermédiaires entre le lymphocyte et le grand mononucléaire ; l'aspect général, surtout si l'on envisage le noyau, rappelle un gros lymphocyte; il s'en distingue cependant par les caractères suivants : le noyau est plus clair, et ne possède jamais de masses chromatiques solides nettement colorables; le protoplasme n'est pas granuleux, mais semble cependant opaque, coloré par le triacide en brun violet, par la thionine en bleu presque noir; il n'est pas absolument rare d'en rencontrer isolées sur les préparations de sang, mais inconstamment pour

un même état pathologique autre que la variole ou la varicelle.

2° Les éléments que Weil appelle *plasmazellen* ont un diamètre de 15 à 20 μ ; le noyau excentrique a 7 à 8 μ ; il est composé de grains chromatiques dont la disposition rappelle les rayons d'une roue ; le protoplasme est basophile, thionophile surtout ; il existerait enfin toutes les transitions entre les cellules de Türck et les plasmazellen.

B. **Formes anormales diverses.**

Il est des formes monolobées qui ne rentrent dans aucun groupe distinct, caractérisées par une sorte d'absence du noyau et se colorant uniformément par les colorants basiques et en particulier la thionine, l'hématéine et l'hématoxyline ; leur périphérie n'est pas toujours nette, ces éléments sont ovalaires ou découpés, quelquefois déchiquetés. Leredde, dans certains *érythèmes*, en a compté 7 p. 100 ; le même auteur avec Dominici a rapporté des cas de 3 p. 100 dans le sang d'individus en apparence normale et enfin dans certains cas pathologiques, surtout à la fin des infections.

Loeper a cité dans la *pneumonie* la présence de formes rares, arrondies, à grandes dimensions, possédant un noyau central volumineux bien teinté, avec une chromatine simulant une rosace. Le protoplasme se colore en bleu violet par l'hématéine, en bleu foncé comme le noyau par la

thionine et ses dérivés: il n'est d'ailleurs pas rare de rencontrer une de ces formes dans une préparation normale: on les a retrouvées dans le *rhumatisme chronique*, *le zona*, les *intoxications chroniques*, *l'alcoolisme*, *le diabète*, *le paludisme*, *l'ictère*, *la grippe*; enfin dans la *pneumonie*; au voisinage de la période critique, ces formes précèdent, accompagnent et suivent la défervescence Lœper.

Gumprecht d'Iéna a signalé la présence de formes non pas anormales au sens propre du mot, mais différenciées probablement par dégénérescence: la morphologie en est variable, le noyau de certaines variétés, des lymphocytes en particulier, perd sa chromatine : le protoplasme se remplit de vacuoles, ses contours sont moins nets; cet auteur a pu constater dans la *leucémie lymphathique aiguë* jusque 10 p. 100 de ces leucocytes. Nous-même les avons rencontrées fréquentes dans deux cas de leucémie myélogène, surtout chez les polynucléaires.

Leredde dans l'*hématodermite* a décrit les formes anormales suivantes:

a) Une forme à noyau ovalaire mais à contours irréguliers, plus colorable que le noyau des mononucléaires typiques; autour de ce noyau on peut distinguer un fin piqueté de granulations acidophiles.

b) Des éléments irréguliers à longs prolongements, sans limite précise, formés d'une sorte de réseau assez dense sur certains points, ténu sur d'autres, coloré faiblement par les réactifs basiques.

Enfin dans la *chlorose* et *l'hématodermite* apparaissent de volumineuses cellules intermédiaires entre les cellules endothéliales et les grands monos, à noyau énorme arrondi, échancré (1).

VI. Modifications pathologiques des leucocytes.

Les leucocytes normaux peuvent, dans certains cas, se transformer en éléments différenciés, ou altérés comme par dégénérescence.

Si nous écartons systématiquement la leucémie qui réalise toutes les altérations leucocytiques (V. Index pathol.), la morphologie et les dimensions varient peu dans les différentes maladies à réaction sanguine; cependant Gilbert et Weil ont signalé dans la *chlorose* de véritables anomalies des variétés; les éosinophiles ont un noyau découpé comme celui des polynucléaires, les granulations y sont inégalement colorées; les polynucléaires ont un type de noyau spécial très découpé et ressemblant à ceux que nous avons obtenu expérimentalement par l'intoxication

(1) A côté de ces éléments, on peut citer les cellules cancéreuses (sarcomateuses et épithéliomateuses) dont la présence dans le sang est un signe de généralisation des néoplasmes et les mégacaryocytes d'origine myélique.

De même, l'altération de la tunique interne des vaisseaux peut provoquer l'apparition de grandes cellules endothéliales (Hayem).

saturnine prolongée chez les cobayes. Les mononucléaires présentent de la surcharge hémoglobique, enfin il existe des formes anormales monolobées analogues à celles de Leredde.

Dans certains cas, les leucocytes présentent une caryokinèse fort curieuse de leur noyau, surtout chez certains polys dont les masses nucléaires apparaissent égales et régulièrement disposées. Enfin certains ont un protoplasme rempli de vacuoles ou atteint de dégénérescence hyaline.

Dans la *mélanose* et la *mélanodermie* les leucocytes peuvent se charger de pigments.

VII. Iodophilie.

L'*iodophilie* est une réaction spéciale au leucocyte ; sa recherche consiste à examiner un sang séché, non fixé, traité par une solution iodo-iodurée telle que :

Eau distillée.....	100	parties.
KI.....	5	—
I.....	1	—

Agiter pour dissoudre et ajouter peu à peu en agitant :

Gomme arabique. q. s. p. donner consistance sirupeuse.

La technique est la suivante : une goutte de ce liquide est appliquée sur une préparation de sang

séché simplement ; à l'aide d'un buvard fin on absorbe l'excès du liquide et on examine à l'objectif à immersion.

Normalement les leucocytes ne sont pas colorés ; cependant les polynucléaires apparaissent quelquefois ; dans certains états pathologiques il y a d'une part coloration rouge acajou des leucocytes et d'autre part apparition de granulations spéciales de même coloration.

L'ensemble de ces réactions est l'iodophilie (1).

Mais les auteurs ne s'entendent pas sur la valeur de l'iodophilie. Haufflauer fait le diagnostic des *anémies secondaires* ou peu graves et de la chlorose (cas sans réaction iodophile) avec les anémies graves (intoxications, néoplasmes), et l'*anémie pernicieuse*, la *leucémie*. La pseudo-leucémie ne présenterait jamais cette réaction. Dunham établit un rapport entre l'intensité de la réaction et l'intensité des processus suppuratifs ; pour cet auteur, l'iodophilie fait défaut dans les *abcès tuberculeux* et serait constante dans les cas à streptocoques ou staphylocoques. Galli au contraire dénie un rapport quantitatif tout en reconnaissant l'existence pathologique de cette réaction concordant avec la leucocytose.

(1) D'autres auteurs pensent qu'il existe dans le sang normal des granulations iodophiles extra-cellulaires qui augmenteraient dans le diabète et les suppurations chroniques ou aiguës. Les granulations intra-cellulaires seraient toujours pathologiques et en rapport avec les intoxications, les infections, les anémies, certains troubles respiratoires.

CHAPITRE VI

LES LEUCOCYTES (VARIATIONS QUALITATIVO-QUANTITATIVES).

I. — Numération des leucocytes.

La numération des leucocytes se fait à l'aide de l'hématimètre, dans les mêmes conditions que celle des hématies.

Mais la quantité des globules blancs étant de beaucoup inférieure à celle des hématies, il peut arriver que l'examen de plusieurs grands carrés de l'hématimètre soit négatif; il suffit alors d'employer alors la technique suivante : on déplace la lame cellule pendant l'examen, jusqu'à ce que le bord de la goutte coïncide avec deux des côtés du carré perpendiculaires l'un à l'autre; on compte le nombre des leucocytes, s'il y en a; on note s'il y en a pas; on déplace ensuite la lame suivant un des bords de la goutte de manière que le côté qui coïncidait avec le bord soit maintenant à la place qu'occupait le côté parallèle, c'est-a-dire en déplaçant la préparation de la surface d'un carré ; on compte, on note à nouveau et ainsi de suite : lorsqu'on est arrivé à l'extrémité de la goutte on suit une direction perpendiculaire à la première et on recommence le même calcul; si l'on se rappelle qu'il y a environ 6 500 à 7 000

leucocytes pour 4 800 000 hématies, soit un rapport de $\frac{1}{750}$ environ et que l'on a compté 150 hématies par carré, il y aura en moyenne 4 carrés négatifs pour 1 positif; il sera donc nécessaire de compter dans 50 à 70 carrés pour se rapprocher du nombre exact.

Le calcul sera analogue à celui des hématies ; si l'on compte 9 leucocytes dans 50 carrés le résultat sera donné par $\frac{9 \times 31\,000}{50}$ soit 5580.

Pratiquement, les leucocytes ne ressortent pas toujours nettement; lorsque l'ensemble de la préparation est au point, il suffit d'élever légèrement l'objectif, ils apparaissent alors brillants.

Pour faciliter la numération, différents liquides ont été conseillés : tel le liquide de Thomas Reiss, ou eau acétique à 0,5 p. 100, qu'Ehrlich et Lazarus ont légèrement modifié en y ajoutant du bleu de méthylène (traces).

Il est des liquides à la fois conservateurs et colorants des leucocytes (1) : nous en citerons deux : l'un, le liquide Toison, est composé de :

(1) Lorsque les liquides employés détruisent les hématies, en particulier les solutions fortes acétiques, il est préférable de faire des dilutions au $\frac{1}{50}$ ou $\frac{1}{20}$. Thomas se sert même de sa solution avec dilution au $\frac{1}{10}$.

NaCl.....	1 gramme.
SO^4Na^2.	8 grammes.
Glycérine neutre.....	30 centimètres cubes.
Eau distillée..... .	160 —
Violet methyl. 5-B...'.....	0gr.25

La formule de l'autre (Mouisset et Tolot) e la suivante :

Acide acétique cristallisé.....	6 grammes.
NaCl.....	0gr,50
Eau.....	100 grammes.
Violet de méthyle.....	(Environ 10 à 15 centigrammes.)

On peut en rapprocher le liquide de Türk (la formule suivante.

Acide acétique neigeux.....	3 grammes.
Eau distillée.....	300 —
Violet gentiane.....	0gr,05

TECHNIQUE DE LA NUMÉRATION DU TAUX LEUCOCYTAIR

On a pu voir que chaque description d variétés de leucocytes était suivie du chiffre (son pourcentage vis-à-vis l'ensemble des globul blancs.

Comment arrive-ton à déterminer ce chiffr autrement dit, comment détermine-t-on « *taux leucocytaire* »?

Il faut faire une préparation de sang s colorée, compter un certain nombre de leuc cytes et établir un pourcentage ; mais, éta

donné que d'une part le taux est sensiblement constant à l'état normal pour chaque variété ; que d'autre part le nombre qui l'exprime peut être très faible, il s'ensuit que l'erreur possible, peu importante pour l'une, telle que celle des polynucléaires, sera maxima pour les lymphocytes et surtout les éosinophiles, et le

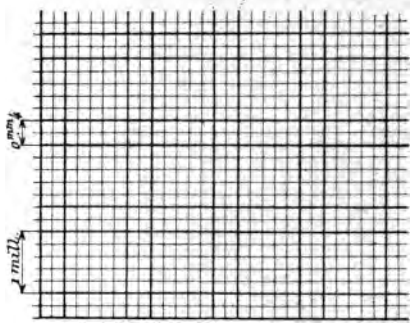


Fig. 9. — Lamelle quadrillée pour l'évaluation du taux leucocytaire.

pourcentage sera complètement vicié ; il faut employer une technique particulière pour faire ce dénombrement.

Jolly propose l'emploi d'une lamelle de verre à divisions perpendiculaires, espacées de $0^{mm},2$; à chaque millimètre est un trait dans chaque sens perpendiculaire.

La surface de la lamelle est alors divisée en un certain nombre de carrés de 1 millimètre, et

séparés les uns des autres de $0^{mm}, 4$; on monte la préparation dans l'eau en lutant cette lamelle sur la lame ; on fait glisser la platine mobile du microscope ; il suffit alors de compter les globules qui passent dans le champ.

Cette méthode permet de retrouver très aisément un globule déjà examiné ; plus simplement on peut se servir d'un oculaire micrométrique. Cet oculaire est en tous points analogue à un autre oculaire, mais on peut y intercaler une lentille sur laquelle est gravée suivant un diamètre une petite graduation ; celle-ci est naturellement relative au grossissement de l'objectif. Dans le cas particulier la mesure n'est point utilisée, il faut simplement disposer le diamètre micrométrique perpendiculairement à la direction de la platine ; on compte alors aisément les globules lorsqu'ils passent au delà de cette ligne. Lorsqu'on a compté toute une rangée, à l'aide de la seconde vis de la platine donnant généralement une direction perpendiculaire à la première, on déplace tranversalement la préparation de telle sorte qu'un globule, servant de repère à une extrémité de la ligne micrométrique, voyage jusqu'à l'autre extrémité. On compte comme précédemment ; le micromètre permettra en outre la mesure des globules.

Avec cette technique, il est évident que les globules qui passeront aux pôles ne seront visibles que pendant un espace de temps très court ; or il importe que tous les éléments sans exception soient comptés ; pour obvier à cet inconvénient,

M. Malassez a proposé un diaphragme quadrangulaire grâce auquel tous les éléments suivent un trajet égal et parallèle.

Mais il est beaucoup de microscopes dont la platine est très peu mobile et ne permet de faire avancer la préparation que de deux centimètres à peine ; on peut alors procéder de la manière suivante :

On fixe à l'aide des appliques de la platine

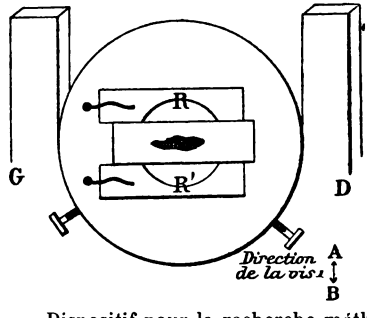


Fig. 10. — Dispositif pour la recherche méthodique du taux leucocytaire.

deux lames rodées R et R' entre lesquelles glissera la préparation ; on dispose cette dernière de telle sorte qu'une extrémité soit sous l'objectif, l'extrémité droite, par exemple ; on pousse de la main gauche la préparation entre les deux lames rodées, tandis que la main droite tient la vis micrométrique. Lorsque l'extrémité de la préparation apparaît, on déplace la platine à l'aide de la vis 1 de telle sorte que l'œil fixé à l'oculaire voit se déplacer la préparation de la longueur

du diamètre perpendiculaire à la direction.

Plus simplement encore, à défaut de micromètre comme repère, on peut se servir d'un fil, d'un cheveu, ou même supprimer ce repère, étant donné le grossissement généralement utilisé et donnant un champ restreint de préparation.

Si même on n'a pas de platine mobile, on compte comme précédemment, et, à chaque extrémité, il suffit de déplacer le système des trois lames parallèlement à lui-même suivant AB.

Si perfectionnés que soient ces petits détails de technique, tendant à limiter les causes d'erreur, celle-ci bien que diminuée n'en existe pas moins; on peut même déterminer les limites de cette erreur.

Jolly a en effet établi des numérations du taux leucocytaire portant sur 200, 300, 400, 500.... 1000 leucocytes; il a constaté que pour établir le taux de chacune des quatre espèces principales, l'erreur peut aller, pour un nombre total de 400 globules blancs jusque 175 pour 100 dans la numération des éosinophiles; la conclusion qui s'impose est la nécessité d'établir le pourcentage de cette variété par une autre méthode; en ce qui concerne les autres variétés l'erreur est de moins en moins importante en partant du lymphocyte pour arriver au polynucléaire.

La conclusion pratique est la suivante : *le pourcentage des globules blancs* (1), *basé sur la*

(1) Sauf pour les éosinophiles.

numération de 400 à 500 leucocytes, est suffisamment exact en pratique.

Il faut aussi considérer que les chiffres de chaque variété ne sont que des moyennes ; or les nombres qui ont permis de les obtenir ont sensiblement les différences comprises entre les limites maxima et minima d'erreur.

En ce qui concerne les éosinophiles, il faut, ou s'astreindre à compter un grand nombre de globules, ce qui est souvent fastidieux, ou employer une autre méthode.

On peut par exemple modifier la technique de numération totale des leucocytes dans le sang en mettant en évidence les éosinophiles.

Pour cela, Zappert recommande la dilution d'une quantité connue de sang dans un sérum colorant tel que :

Solution aqueuse d'éosine à 1 p. 100	17	centimètres cubes.
Glycérine	45	—
Eau distillée	55	—

Après avoir fixé les éléments par passage dans l'acide osmique à 1 p. 100, les granulations se coloreront assez pour faire une numération des éosinophiles.

Il y a normalement 120 à 200 éosinophiles par millimètre cube dans le sang, ce qui correspond, la moyenne étant de 6 500, à 2 à 3 p. 100.

Cette dernière méthode peut à la rigueur servir pour la recherche du taux leucocytaire en ajoutant une substance colorante basique qui mettra

en évidence les noyaux. Ce procédé est peu usité. Breuer cependant a proposé une chambre dont la base est un carré de 1 millimètre de côté, divisé d'abord en 9 petits carrés (de 1/3 de millimètre de côté); ceux-ci sont divisés chacun en 4 rectangles, de telle sorte que le grand carré comprend 36 rectangles.

L'objectif Zeiss C. à immersion et l'oculaire III permettent de comprendre un de ces rectangles dans le champ ; Breuer compte alors directement, à l'aide de solutions colorées, les diverses variétés leucocytaires.

II. Pourcentage du taux leucocytaire chez l'adulte (1).

VARIÉTÉS.	EHRLICH.	CHANTEMESSE.	DIEULAFOY.	HAYEM.	COURMONT. MONTAGARD.	JOLLY.	LEREDDE BESANÇON.	WEIL.
Lympho.	22-25	22-25	36	10	20	35,2	34	6,5
Mono ...	2-4	1	61,7	26	11,5-13			25,5
Poly	70-72	70-72	1-2	62,5	65	61,7	66	65
Eosino..	2-4	2	»	1,5	1-3	0,9	1-2	1-2
Mastzellen..	0,5	»		»	0,5		0,25-1,5	0 à 0,5

(1) Le taux des polynucléaires suivant les auteurs est le suivant : Einhorn, Metchnikoff, 75 p. 100, Duskoff, 70-80, Kauthack et Hardy, 75-90, Stienon, 60-70. Consulter en outre le tableau.

Dans ces différents pourcentages, les auteurs ont joint les formes de transition monos-polys, tantôt aux premiers, tantôt aux polynucléaires, suivant qu'elles se rapprochaient plus de l'une ou l'autre variété.

Weil, les séparant, en compte 2 p. 100.

La moyenne d'un certain nombre d'observations personnelles nous a donné le pourcentage suivant :

Polys	65,5
Monos	20
Lymphos	11-12
Eosinophiles	2,5

Il est extrêmement important de savoir que ces données s'appliquent à l'homme adulte normal; le pourcentage est différent chez l'enfant et le vieillard.

Il est intéressant de chercher la quantité absolue de chaque variété par millimètre cube, notion de beaucoup préférable au pourcentage, comme nous le plus tard (Voy. page 130). Si l'on suppose une moyenne de 6 500 leucocytes, cette moyenne sera de :

Polys	3660 à 4270
Monos	1300 à 2000
Lymphos	520 à 975
Eosinos	100 à 195

Les principales limites qui séparent l'état normal de l'état pathologique sont les suivantes :

Il y a cas pathologique, si l'on trouve :

< 60 et > 70 polynucléaires.
< 20 et > 35 cellules monolobées.
0 et > 3 éosinophiles.

VARIATIONS CHEZ LE VIEILLARD ET L'ENFANT.

1) Chez le vieillard. Jolly a établi ainsi le pourcentage chez les vieillards de 70 à 75 ans.

Polys	70,5
Monos	27,7
Eosinos	6,6

2) La question de l'équilibre leucocytaire chez l'enfant n'est pas encore au point :

Chez le nouveau-né, Jolly a trouvé :

Polys	40,7
Mononucléés	56,7
Eosinophiles	2,3

Chez l'enfant l'équilibre varie suivant l'âge, d'une manière générale, l'équilibre leucocytaire paraît se modifier graduellement avec l'âge : les formes monolobées (lymphos et monos) prédominant chez l'enfant, les formes polylobées prédominant chez le vieillard avec moyen terme chez l'adulte.

Courmont et Montagard ont établi ainsi les chiffres relatifs aux leucocytes chez l'enfant :

Nombre total	N^GB à la naissance	15 à 21 000
—	au 8e mois	14 à 20 000
—	au 15e —	8 à 10 000

Le pourcentage du taux leucocytaire serait le suivant pour les mêmes auteurs; relativement aux éléments polylobés :

1er au 3e mois.....	12 à 20 P.
3e mois à 1 an.....	40 à 50
1 à 12 ans.....	50
12 ans et au-dessus.....	> 60

Pour Carstanjen l'équilibre leucocytaire de l'enfant serait :

	Monolobées.	Polynucl.	Eosinoph.
De 1 à 2 ans....	55	42	3
De 2 à 3 —	48	48	4
De 3 à 4 —	43	52	5
De 4 à 5 —	33	61	6

S'il nous est permis de tirer une conclusion rapide de ces observations, nous dirons que ces divergences ne sont pas pour nous étonner ; il est probable qu'en dehors des causes d'erreur fatales, il y a toujours un passé pathologique plus ou moins inconnu qui influe à longue distance sur l'équilibre leucocytaire de l'individu; enfin ces nombres, bien que relatifs, lorsqu'ils sont observés une seule fois, chez un seul individu prendront une importance pratique, appréciable, diagnostique et pronostique lorsqu'on suivra leur évolution pathologique.

III. Variations quantitatives des Leucocytes.

Par variations quantitatives on entend les modifications soit physiologiques, soit pathologiques portant sur le nombre absolu des leucocytes par millimètre cube.

Nous savons que ce nombre est en moyenne de 6 500 avec des variations individuelles allant de 5 500 à 9 000 environ, soit donc 1 leucocyte pour 750 hématies environ.

Au-dessous, c'est la *leucopénie*, ou *leucohémie*, ou *hypoleucocytose*; au-dessus c'est la *leucocytose*, ou *hyperleucocytose*.

Il y a pour beaucoup d'auteurs équivoque sur la valeur réelle de l'expression leucocytose: il semble en effet qu'il serait préférable de réserver le nom de leucocytose au chiffre normal et hyper ou hypo suivant que le chiffre est augmenté ou diminué. Leucocytose (quantitatif) correspondrait à taux leucocytaire (qualitatif).

Pratiquement on comprend sous le nom de leucocytose l'augmentation des globules blancs jusque 60 ou 70 000; au delà il existe d'autres modifications sanguines; ce n'est plus un phénomène réactionnel à un état pathologique général, indépendant du sang, mais une maladie du sang lui-même, ou plutôt des organes hématopoiétiques la *leucémie* ou *leucocytémie*. Le nombre des globules bancs peut alors atteindre 6 et 700 000 et quelquefois égaler le nombre des globules rouges.

La leucocytose.

L'explication des variations du nombre des leucocytes relève de la physiologie, ou plutôt de la physio-pathologie ; quelques mots nous aideront à mieux comprendre ce qu'est la leucocytose et comment on est arrivé à sa conception actuelle.

Primitivement le leucocyte fut considéré comme chargé de « nettoyer » le sang des corps étrangers (Ranvier) on le voit chargé de fins pigments de matières colorantes puis son rôle devint en quelque sorte plus noble ; il n'apparut pas seulement que ce rôle était de transporter et d'éliminer les corps étrangers, mais tout ce qui était déchet organique : cellules hors d'âge, éléments dégénérés.

La théorie microbienne survint alors ; les puissantes réactions colorantes décelèrent la présence de microbes intra-leucocytaires ; les uns avaient un contour défini, les autres devenaient indistincts ; Metchnikoff en déduisit sa théorie de la *phagocytose*, ou lutte des leucocytes contre les microbes avec véritable digestion intra-cellulaire de ces derniers.

Il apparut ensuite que des troubles fonctionnels pouvaient survenir, indépendamment de la présence immédiate des bactéries : telle la paralysie diphtérique. Ces phénomènes furent naturellement attribués à des poisons que les microbes sécrétaient et diffusaient dans l'organisme ; on appela *toxines* ces poisons ; enfin dans certains cas on nota le rôle limité ou même douteux de la

phagocytose alors que la disparition des bactéries se produisait, coïncidant avec la présence de nombreux leucocytes. Pfeiffer, dans le même ordre d'idées montre que le liquide péritonéal où ont séjourné de nombreux leucocytes a une action nocive évidente sur les vibrions, qu'il transforme en granules. Un parallèle s'établit donc ainsi entre ces deux ordres de phénomènes : d'une part affluence de leucocytes, d'autre part disparition des microbes sans phagocytose ; il faut donc admettre l'existence de sécrétions leucocytiques, provoquées par l'apparition des bactéries et destinées à neutraliser les toxines.

L'expérimentation confirma bientôt ces diverses hypothèses ; c'est ainsi que l'injection de toxine pure (sans éléments vivants) détermine un appel leucocytaire dans certaines conditions ; la thérapeutique utilise ce phénomène ; si en effet l'injection d'une dose mortelle paralyse l'effort des leucocytes et des antitoxines, l'introduction dans l'organisme d'une dose atténuée active au contraire et l'appel leucocytaire et la formation d'antitoxines.

Ce phénomène biochimique d'appel leucocytaire est appelé *chimiotactisme* ; au leucocyte, cellule organique indépendante, on compare l'amibe dont les mouvements procèdent de ces influences chimiques ou physiques.

En dehors des bactéries et de leurs toxines on constate la leucocytose survenant sous l'influence de modifications humorales ; et ainsi s'explique naturellement la leucocytose *digestive physiologique*, la leucocytose *médicamenteuse*.

Nous savons aussi que les leucocytes comprennent plusieurs variétés ; chacune d'elles semble posséder son chimiotactisme propre, puisque, suivant la nature des diverses modications qui réagissent sur nos humeurs, le taux de chacune d'elles peut varier indépendamment des autres.

Enfin normalement, la constance du taux leucocytaire permet de supposer qu'il existe un état d'équilibre entre les actions chimiotaxiques des principes que contiennent nos humeurs, et que c'est la rupture de cet état d'équilibre qui amène des modifications dans l'appel des différentes variétés leucocytaires.

Telle est succinctement résumée, et peut-être un peu simplifiée la conception actuelle de la leucocytose selon les idées d'Ehrlich et de Metchnikoff. Si elle n'est pas absolument exacte dans ses détails, et peut-être encore théorique, il n'en est pas moins vrai qu'elle seule explique toutes les réactions leucocytaires qui vont suivre.

Ces notions de pathologie générale sur les variations leucocytaires connues, nous étudierons successivement :

I. La diminution du nombre absolu des leucocytes N^{GB} ou leucopénie. — II. La diminution des différentes variétés. — III. La leucocytose ou augmentation du nombre absolu. — IV. L'augmentation des différentes variétés.

IV. — Diminution du nombre des leucocytes (Leucopénie).

Tout d'abord, selon qu'il s'agira d'un adulte, d'un enfant, d'un nouveau-né, il faudra tenir compte des variations suivantes :

Le nombre des leucocytes chez l'adulte homme est en moyenne de 6 500, variant de 5 500 à 8 ou 9 000.

Le sang de la femme est analogue à celui de l'homme.

Le sang de l'enfant contient moins de leucocytes : le N^{GB} varie entre 4 000 et 7 000 avec une moyenne de 5 200.

Chez le nouveau-né, pendant les trois ou quatre premiers jours de la vie, le nombre des leucocytes atteint 18 à 19 400 (Hayem, Cadet) 30 000 (Duperié).

La *leucopénie* peut être *absolue* ou *relative*: absolue ou vraie, elle indique une diminution réelle indépendante de la masse du plasma, et peut s'exprimer par la diminution du rapport $\frac{\text{nombre leucocytes}}{\text{nombre hématies}}$; relative elle tient à l'augmentation du plasma.

La leucopénie absolue appartient aux cas pathologiques suivants :

Anémies intenses (anémie pernicieuse progressive).

Fièvre typhoïde. N^{GB} peut descendre à 2 000 ou même à 1 000 (Hayem).

Impaludisme, soit entre les accès de fièvre, soit même pendant; il y a cependant une phase de leucocytose extrêmement rapide (Vincent) comme en témoigne cette observation typique, prise au moment de l'accès :

37°.. Avant frisson.....	3800	leucoc. p. mm. c.
39°,4 Début du frisson.....	4960	—
39°,4 Frisson après 10 secondes..	10 600	—
39°,3 Vingt minutes après.....	3700	—
38°,2 Trois heures après.....	2900	—

Il faut donc reconnaître qu'il ne s'agit pas ici d'une hypoleucocytose pure, puisque l'on note en quelques minutes une augmentation rapide et considérable; il n'en est pas moins vrai qu'il y a hypoleucocytose remarquable pendant la période de chaleur consécutive au frisson, période cependant fébrile (39°,3), et qu'elle se continue entre les accès puisque N^{GB} ne s'élève qu'à 3800.

La *rougeole* est caractérisée par son défaut de leucocytose, vis-à-vis des autres maladies infectieuses plutôt que par une véritable leucopénie; en général N^{GB} est normal et même la plupart des auteurs affirment l'existence d'une hyperleucocytose pendant la période prodomique.

Si nous considérons l'ensemble des leucopénies dans les maladies infectieuses précédentes, il semble que la diminution soit plus apparente que réelle et que la leucocytose existe au moins à une certaine période; si enfin on ne la décèle pas, il se produit un phénomène de même ordre, mais qualitativement, l'augmentation considé-

rable d'une variété coïncidant avec une dimin tion réelle des autres (fièvre typhoïde).

Parmi les autres leucopénies, Luciani note diminution remarquable du nombre des leucocyt chez le *jeûneur* Succi; il a constaté des var tions de 14530 à 860 par millimètre cube coïncidant avec ses périodes de jeûne.

On cite aussi la *méningite tuberculeus* Achard et Lœper ont noté 13 fois sur 20 cas leucopénie dans l'*alcoolisme chronique*; même dans les *intoxications chroniques* particulier la *morphinomanie*, l'*éthéromani* le *saturnisme*, l'*hydrargyrisme*; de même crise de *colique hépatique*, le *typhus*.

V. Diminution d'une variété.

Il faut distinguer la *diminution absolue* d'u variété, constituant par elle seule une enti symptomatique d'un trouble profond des organ d'origine de cette variété, et la diminution réa tionnelle.

a) *Diminution absolue*. La diminution absol des *lymphocytes* a été rencontrée dans la *tube culose* et *les néoplasmes ganglionnaires* particulier dans le sarcome. Launois et Bensau l'ont constatée dans l'*adénolipomatose sym trique cervicale*, due probablement à des troubl de dégénérescence lymphatique.

La diminution du nombre des *polynucléair* a été constatée dans certains cas de néoplas

par Nothnagel, qui trouva dans la moelle des cellules cancéreuses et des cellules lymphatiques (on sait que la moelle osseuse est l'organe de production des polynucléaires). Cette même leucopénie qualitative se retrouve dans la *variole* (Weil).

b) *Diminution réactionnelle.* La diminution réactionnelle est fréquente. On signale la rareté des éosinophiles dans la phase d'évolution des maladies infectieuses, alors qu'ils réapparaissent plus nombreux qu'à l'état normal, pendant quelques jours au moment de la convalescence.

On note de même la diminution des mononucléaires dans les maladies à polynucléose et inversement.

Ce sont là, en somme, des réactions secondaires des variétés; elles seront étudiées à ce titre dans les leucocytoses qualitatives.

Il est nécessaire pour ce genre de recherches d'établir pour chaque variété de leucocytes le nombre absolu par millimètre cube, pour déduire des conclusions fermes et ne pas confondre la diminution relative et la diminution apparente.

Dans la pratique courante, en effet, on établit toujours le taux leucocytaire, et quelquefois le nombre absolu des leucocytes, très rarement le nombre absolu de chaque variété; il est même rare qu'on compare les deux données précédentes, variations quantitatives et variations qualitatives : la lecture d'une seule peut laisser supposer quelquefois une diminution fictive et *tromper sur la valeur réelle de la variation* comme le montre l'exemple suivant.

Chez un individu normal les données leucocytaires sont les suivantes :

N^GB 6 500	Taux	P = 65	p. 100	autrement dit	P = 4225
		M = 22	—	—	M = 1430
		L = 10	—	—	L = 650
		E = 3	—	—	E = 195

Survient une pneumonie qui détermine une leucocytose; les variations du nombre total et du pourcentage s'expriment ainsi :

N^GB 11 000	Taux	P = 85
		M = 9
		L = 6
		E = 0

Le nombre des polynucléaires ne paraît avoir augmenté que d'un tiers à peine; par contre, le nombre des lymphocytes a diminué apparemment de moitié.

Exprimons alors le nombre absolu de chaque variété :

P = 9350
M = 990
L = 660
E = 0

Le nombre des polynucléaires a donc plus que doublé; celui des mononucléaires a diminué effectivement d'un tiers au lieu de plus de la moitié; quant aux lymphocytes, loin d'avoir diminué de moitié, ils sont en nombre normal ou même légèrement augmenté.

Il faut donc tenir compte de ces variations

apparentes, fictives, dans la lecture des courbes du taux leucocytaire.

VI. Leucocytose quantitative.

Nous avons vu que toutes les leucocytoses n'appartenaient pas nécessairement à la pathologie, que des modifications humorales indépendantes d'un état normal, pouvaient créer une augmentation de N^{GB}; telles sont les leucocytoses physiologiques et médicamenteuses avec lesquelles. il faut compter en pathologie.

A. Leucocytose digestive.

Son importance est de 33 p. 100 chez l'homme et peut varier chez le même sujet, elle est en rapport surtout avec la digestion des albuminoïdes; elle débute une heure après le repas avec maximum à la troisième ou quatrième heure, puis diminue (Ascoli).

Le nombre des hématies ne se modifiant pas, il s'agit d'une véritable leucocytose pour certains auteurs; elle ne se produirait qu'après le repas de midi et non le matin. L'évolution du rapport $\frac{\text{leucocytes}}{\text{hématies}}$ varie ainsi avec les repas (Gilbert Lion): à 8 heures $\frac{1}{1760}$, à 9 heures $\frac{1}{700}$, à 10. heures

$\frac{1}{1510}$, à 1 heure (repas) $\frac{1}{1510}$, à 2 heures $\frac{1}{420}$ à 3 h. 30 $\frac{1}{1480}$, à 8 heures (repas) $\frac{1}{1480}$, à 8 h. 30 $\frac{1}{550}$.

B. Leucocytoses physiologiques.

Les *bains froids* et en général *le froid* produisent une leucocytose passagère. La grossesse avec maximum à l'accouchement amène une leucocytose nette chez les primipares et un chiffre physiologique élevé chez les multipares. Enfin (Mannicini) la leucocytose digestive disparaît avec la grossesse.

Si la leucocytose gravidique est assez intense, en revanche dure-t-elle peu et disparaît-elle presque aussitôt après l'accouchement.

Bohland, recherchant l'influence des médicaments et des sudorifiques ou antisudorifiques sur le sang, eut l'idée de faire des recherches sur les poussées sudorales non médicamenteuses ; dans 77 p. 100 des cas, il a noté chez les enfants, une leucocytose franche accompagnant la sudation.

Dans la grande majorité, l'augmentation a été de 3 000 à 5 000, les erreurs d'expérimentation étant réduites à leur strict minimum, et la leucocytose digestive étant évitée.

C. Leucocytoses thérapeutiques.

L'injection, soit sous-cutanée, soit intra-veineuse, de nombreux produits à composition chimique déterminée, solubles, peut amener d'intéressantes variations du nombre des leucocytes; ces phénomènes réactionnels se rapprochent d'ailleurs beaucoup des intoxications soit aiguës, soit chroniques.

Edelstein a publié le tableau suivant :

Injection de (1).	Ngb avant l'injection.	Ngb après l'injection.
Salicylate de soude.....	7 340	10 317
Phénacétine.....	9 226	11 217
Antipyrine.....	9 922	12 890
Alcool.....	6 452	14 880
Quinine à 0,02.	11 904	8 531
Quinine à doses croissantes.	6 150	9 920 ↓
— → 0,05.....	»	10 912

Il y a une certaine spécificité d'action chez ces différentes substances, puisque l'injection d'acide chlorhydrique étendu de bicarbonate de soude, de solution de fer, de caféine, n'a provoqué aucune réaction.

Il faut rapprocher de ces phénomènes l'action de liquides thérapeutiques tels que les *sérums*

(1) D'après Levaditi, 1902.

(Bize). Nous verrons que la diphtérie provoque une leucocytose qui tend à augmenter progressivement jusqu'à la mort dans les cas mortels, ou alors à diminuer à partir d'un certain maximum.

L'influence du sérum de Roux sur cette leucocytose a été la suivante :

Lorsqu'il y a hypoleucocytose, le sérum augmente le N^GB; lorsque le nombre est normal, le sérum le fait diminuer; s'il y a hyperleucocytose, le sérum ne cause aucune modification.

Le même auteur a recherché dans les infections streptococciques l'influence du sérum de Marmoreck, amenant soit une augmentation, soit une action insignifiante. Bien que la réaction soit moins nette, l'action des sérums *est spécifique* sur les modifications de leucocytose.

De l'existence de ces leucocytoses (1) indépendantes de la pathologie, se déduisent certaines conclusions :

a) La réaction leucocytosique se produit dans des conditions comparables en physiologie ou en pathologie et s'explique par la simple modification, soit endogène, soit exogène des réactions humorales;

b) Pratiquement, il faudra éliminer soigneusement les réactions physiologiques, ou en tenir un compte régulier, pour tirer des conclusions fermes dans une leucocytose pathologique.

(1) On a noté aussi la leucocytose consécutive à l'ingestion de *fenouil*, de *cannelle*, de *valériane*, de *quinquina*.

En particulier, la leucocytose digestive est à éviter.

c) Cette leucocytose digestive peut être un élément important de diagnostic entre le cancer et l'ulcère stomacal.

En cas de cancer, la leucocytose digestive disparaît.

D. Hyperleucocytose pathologique.

En pathologie, l'hyperleucocytose est un phénomène réactionnel du sang, au même titre que la fièvre et l'accélération du pouls.

Mais de même que tout état pathologique n'exige pas une modification thermique, de même la leucocytose ne se produit pas nécessairement.

D'une manière générale, les variations leucocytosiques sont sous la dépendance des causes suivantes :

I. Nature de la cause de la modification humorale. — II. Quantité ou virulence de cette même cause. — III. Résistance du sujet.

I. Quel que soit le générateur de la leucocytose, il pourra faire partie d'un des trois groupes suivants :

1) Toxine microbienne ou autogène (Malad. infect. Suppur. Cancer).

2) Toxine animale (venins, parasites animaux).

3) Intoxication végétale ou minérale.

II. La logique et l'expérimentation nous apprennent que si la leucocytose n'est pas une

fonction directe de la quantité de sa cause, variant avec elle et dans le même sens, du moins, elle est influencée, suivant certaines lois définies, dans les mêmes conditions que l'on connaît en médecine expérimentale les doses de toxine mortelles ou non.

III. L'état du sujet n'est pas sans influencer la leucocytose; l'âge d'une part, ses antécédents pathologiques antérieurs, son état d'immunisation naturelle ou artificielle (active ou passive) expliqueront les variations leucocytosiques qui font dévier celle-ci d'un type normal.

Tels sont les éléments avec lesquels il faudra compter.

La pathologie présente une foule de réactions morbides entraînant régulièrement la leucocytose; on peut les classer en trois groupes.

I. Infections et suppurations. — II. Néoplasmes et cachexies. — III. Intoxications.

1. Infections et suppurations.

a) **Infections aiguës.** — La leucocytose la plus élevée est réalisée par les infections aiguës, surtout celles qui se compliquent de suppurations locales ou générales (pyohémies).

Nous la trouverons dans les réactions dues aux:

Pneumocoque, *Pyogènes* (*Staphylocoque*, *Streptocoque*);

Gonocoque, *bacille de Löffler*, *bacille d'Escherisch* ;

Dans une *suppuration* d'ordre quelconque, (angine phlegmoneuse, phlegmon, etc.);

Pneumonies, *goutte aiguë*, *rhumatisme aigu*, *oreillons*, *variole*, *varicelle*, *grippe*, *coqueluche*, *morve*, *farcin*, *charbon*, *scorbut*, *blennorragie*, *diphtérie*.

Inflammations séreuses (*pleurésie* (1), *péricardite*, *péritonite*, *méningite*, etc.) ou **muqueuses** (*cystite*, *vaginite*, *angine*, *embarras gastrique*).

Inflammations des tissus dermique et sous-cutané (*érysipèle*, *phlegmon*, *abcès*).

Inflammations ganglionnaires.

Inflammations viscérales (*néphrite*, *hépatite*, *angiocholite*, etc.)

La réaction la plus constante est une *hypoleucocytose* extrêmement rapide (qu'on n'a pas même encore saisie dans tous les cas), suivie d'une leucocytose durant avec la fièvre et disparaissant avec elle.

Sans présenter des différences fondamentales qui permettraient à elles seules des diagnoses, il peut au moins exister des variations correspondant à des formes différentes d'un même processus, ou unissant des processus différents, se rapprochant cliniquement.

Ainsi la tuberculose granulée, la fièvre scarlatine, la rougeole légère réalisent la formule générale que nous avons énoncée : mais dans la *variole grave* et la *rougeole intense* l'apparition de la

(1) Non tuberculeuse.

leucocytose est plus tardive, et coïncide avec la naissance des pustules; enfin dans la scarlatine la leucocytose persiste après la fièvre.

b) **Cas subaigus.** — Les réactions leucocytosiques des phlegmasies subaiguës présentent une certaine variété; constante dans la *cirrhose hypertrophique* (moy. = 15 500) *l'anémie infantile avec splénomégalie syphilitique* et *rachitique*, la leucocytose est variable dans les splénomégalies adultes.

c) **Cas chroniques.** — Stein et Ersmann ont étudié la leucocytose de la *phtisie chronique*; la période de ramollissement des tubercules est marquée par une leucocytose légère; lorsqu'elle existe chez un tuberculeux cliniquement peu avancé, sans autres troubles, elle est l'indice d'un ramollissement probable.

L'évolution de la leucocytose semble être réalisée de la manière suivante par l'infection expérimentale : Achard et Lœper constatent dans ce cas une leucocytose au début, disparaissant avec la seconde période pour réapparaître avec la transformation caséeuse des tubercules.

Dans la *syphilis*, la leucocytose, permanente dans les deux premières périodes, devient variable, irrégulière dans la période tertiaire. C'est d'ailleurs une leucocytose légère; cependant elle est signalée comme constante (Sabrasez et Mathis). Darier signale dans la *lèpre* quelques cas de leucocytose assez élevée; nous la retrouverons avec l'éosinophilie.

La constatation pure et simple, unique, d'une

leucocytose, constituerait dans les cas que nous venons de citer, un élément inutile au diagnostic.

Sans examiner immédiatement les variations du taux leucocytaire, et sans abandonner l'idée générale de leucocytose, il est intéressant et même utile de suivre l'évolution d'une leucocytose au même titre que celle des signes cliniques.

L'évolution type nous sera donnée par une maladie cyclique telle que la pneumonie.

Lœper a étudié les variations de la leucocytose dans les différentes phases cliniques de la pneumonie.

a) Avec le frisson,

b) Pendant l'évolution,

c) Avec la défervescence ou plus généralement la terminaison,

d) Avec la forme (simple ou compliquée), le pronostic, etc.

a) *Au moment du frisson*, 18 à 24000 leucocytes ; donc hyperleucocytose apparemment immédiate : mais expérimentalement (injection toxine au cobaye) la leucocytose est précédée d'un stade de leucopénie franche qu'on ne peut déceler chez l'homme, la pneumonie n'ayant pas de manifestations extérieures caractéristiques avant le frisson, c'est-à-dire pendant l'incubation.

b) *Pendant l'évolution*, 24 à 26 000 leucocytes (Stienon), 18000 à 20000 (Lœper); tout en se maintenant à un taux élevé, le chiffre a un peu fléchi ; cet état amphibole, avec légère augmentation le soir, dure jusqu'à la terminaison.

c) *A la défervescence*. Immédiatement avant la

crise, il y a relèvement du nombre total qui avait légèrement baissé depuis le début; puis,

Si défervescence rapide, abaissement immédiat, retour à la normale le lendemain.

Si défervescence en lysis, la crise leucocytaire est ébauchée, fractionnée (Lœper).

d) *Pneumonie compliquée.* Si la complication survient, soit au cours, soit au déclin de l'évolution, il n'y a pas de modification ; si elle survient avec la convalescence il y a une élévation de N^{GB} *précédant la nouvelle réaction clinique.*

e) *Pneumonie dans les cas mortels.* La leucocytose ne présente rien de particulier qui puisse être noté; si nous comparons l'ensemble des courbes de *l'acide urique* et *de la quantité d'urine* pendant la maladie, nous voyons que le maximum d'acide urique, le minimum d'urine correspondent à la période prédéfervescente et au maximum de la leucocytose (Lœper).

Schlesinger a étudié la leucocytose dans la diphtérie ; voici ses conclusions résumées :

Le maximum du N^{GB} est atteint au premier et deuxième jour et diminue ensuite jusqu'à la disparition au septième jour.

De même la scarlatine comprend deux périodes : une première, marquée par une hyperleucocytose croissante, avec maximum, puis une deuxième dans laquelle le chiffre descend.

M. Hayem a ainsi résumé l'ensemble des notions fournies par l'étude de la leucocytose dans les phlegmasies et les suppurations :

α) « L'élévation du nombre des leucocytes se

produit au début de la maladie et atteint régulièrement ou par oscillations, un maximum qui coïncide habituellement avec la période de maturité de la lésion, c'est-à-dire, par exemple avec suppuration en cas d'influence suppuratoire. »

β) « Dans les phlegmasies en voie de croissance, le nombre des leucocytes diminue progressivement ou par sauts assez brusquement, en suivant plus ou moins étroitement la marche de la maladie ».

« Dans les influences suppuratives (15 à 20000 leucocytes), le nombre des leucocytes s'abaisse tout à coup, au moment où le pus se fait jour au dehors, pour augmenter de nouveau lorsque cette issue est suivie d'une suppuration secondaire.

« Au commencement de la convalescence des formes franchement aiguës, on voit assez souvent pendant un temps variable, mais court (1, 2, 3 jours) le nombre des leucocytes s'abaisser sensiblement au-dessous du chiffre normal avant d'atteindre définitivement la moyenne physiologique. (Hayem). »

2. Néoplasmes et cachexies.

La leucocytose quantitative, relative par conséquent au nombre absolu total, ne présente rien de bien saillant et n'est pas constante dans les cancers.

On a simplement noté, dans le cas où elle se présentait, qu'elle est plus précoce et plus accusée

dans les sarcomes que dans les épithéliomes.

En général on peut dire que le chiffre est normal ou élevé; car on trouve rarement la leucopénie.

Certains néoplasmes, tels que le cancer hépatique, s'accompagnent constamment d'hyperleucocytose.

Enfin au point de vue de la recherche du diagnostic positif « toute tumeur qui, indépendamment de complications inflammatoires ou suppuratives, s'accompagne d'une augmentation du nombre des leucocytes est une tumeur cancéreuse. » (Hayem).

Nous avons déjà vu que le diagnostic du cancer de l'estomac était facilité par ce fait que la leucocytose digestive était absente dans le néoplasme alors qu'elle persistait dans l'ulcus.

3. Intoxications.

Ce sont surtout les intoxications aiguës, correspondant en cela à la plupart des infections aiguës qui déterminent la leucocytose la plus marquée.

Les intoxications chroniques ont plutôt une tendance à favoriser la leucopénie ; la leucocytose a été surtout étudiée dans les cas suivants :

Intoxications minérales (plomb, mercure, cuivre?);

Intoxications albuminoïdes (hemialbuminose, peptone, nucléine, spermine, etc.).

Intoxications par les matières organiques telles qu'huiles éthérées, éther acétique, etc.

Intoxications par les substances irritantes pour les tissus, en injection sous-cutanée (essence de térébenthine, azotate d'argent, sulfate de cuivre, etc.).

Enfin *intoxications* par les corps à action destructive du sang, tels que le chlorate de potasse, la phénylhydrargine et ses dérivés, la phénacétine, etc.).

Celle par les extraits d'organe (opothérapie par les extraits de rate, de moelle, de surrénales, etc.).

Metzincescu a étudié la leucocytose *post-thyroïdectomique* constituée par une véritable auto-intoxication.

Dans le groupe des intoxications d'origine animale rentre l'action produite par le *venin des serpents* et celui des *araignées*.

4. Leucocytose post-hémorragique.

Maurel a étudié les phénomènes de leucocytose consécutifs aux hémorragies et aux cautérisations.

Pour la leucocytose post-hemmorragique (phlébotomique), la saignée chez le lapin a servi de base d'expérimentation. Les conclusions résumées de Maurel sont les suivantes :

Aprés une saignée, le plasma est le plus rapidement reconstitué ; d'où il résulte une diminution apparente du nombre des hématies. Cependant le nombre des leucocytes est doublé ou même triplé; cette augmentation commence le lende-

main de la saignée et se prolonge encore plusieurs jours.

Elle ne commence à s'arrêter et le nombre des leucocytes ne diminue que lorsque celui des hématoblastes commence à augmenter.

Puis les hématies augmentent à mesure que les hématoblastes diminuent.

5. Leucocytose post-révulsive.

Aussitôt après la cautérisation ponctuée, il se produit une rapide leucocytose qui, mais déjà diminuée, persiste encore le lendemain.

Quarante-huit heures après, cette leucocytose a fait place à une légère leucopénie.

Au 3e jour la leucocytose se relève et atteint son maximum.

Au 4e jour elle porte surtout sur les éléments les plus petits (les plus jeunes suivant les idées de Maurel), les lymphocytes ou peut-être les petits mononucléaires, et le nombre total atteint trois à cinq fois celui qui existait avant la cautérisation.

Le nombre des hématies est resté constant (Maurel).

VII. Variations du taux leucocytaire.

Avant d'étudier les modifications pathologiques du taux leucocytaire, il convient de rappeler brièvement ses variations avant l'âge.

Variétés.	Adulte.	Nouveau-né.	Enfant 1 à 10 ans.	Vieillard.
Lymphos..	10	53,9	50 → 32	25,7
Monos.....	26			
Polys.....	62	40,7	45 → 63	70,5
Eosinos...	1,5	2,8	3-6-3	1,6

Il y a là une différence pratique importante si l'on considère le taux des polynucléaires chez l'enfant ou le vieillard. (Voyez en outre page 120).

Une leucocytose est toujours caractérisée par la réaction particulière d'une ou plusieurs variétés indépendamment des autres; la leucocytose digestive elle-même est une polynucléose. D'ailleurs l'existence même des différentes variétés de leucocytes et la constance du nombre de chaque variété font concevoir *a priori* la possibilité de réactions individuelles.

C'est ainsi qu'il existe une *polynucléose*, une *mononucléose*, une *lymphocytose*, une *éosinophilie*.

A. Polynucléose.

a) Sauf quelques exceptions que nous examinerons dans la suite, la polynucléose est la réaction commune aux leucocytoses du groupe des *infections* et *suppurations aiguës* (par polynucléose, il faut entendre polynucléose neutrophile, ou neutrophilie de certains auteurs).

Dans les cas aigus la polynucléose évolue d'une manière sensiblement parallèle à la leucocytose et à la température et la pneumonie peut ici encore servir d'exemple (Voyez aussi les courbes fig. 11).

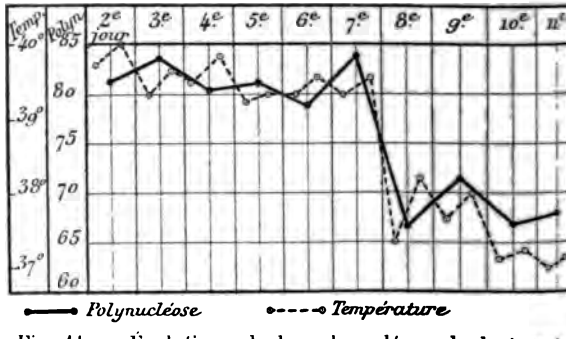


Fig. 11. — Évolutions de la polynucléose de la température dans une pneumonie aiguë typique.

Lœper, qui en a fait une étude détaillée au double point de vue quantitatif et qualitatif, divise cette recherche en cas guéris, cas mortels, cas compliqués, ce qui met en évidence les notions de diagnostic ou de pronostic que l'on peut en déduire.

Cas guéris. — 1) *Début.* Frisson. $N^{GB} = 18500$ — Polynucléose = 85 p. 100;

2) *Evolution.* Le chiffre se maintient presque constant avec une légère baisse jusqu'à la défervescence, période à laquelle il remonte nettement soit au chiffre primitif, soit quelquefois plus haut.

3) *Défervescence.* La baisse se produit plus lentement que la chute de température.

4) *Convalescence.* Le chiffre descend au-dessous de la normale un peu après la chute de température ; il reste au-dessous pendant deux ou trois jours avant de revenir à la normale.

On peut établir le schéma sensiblement de cette manière : Evolution des autres variétés. — Les éléments monolobés diminuent dès le début ; ce sont ensuite les mononucléaires qui réapparaissent en plus grand nombre les premiers, puis les lymphocytes. — Les éosinophiles disparaissent complètement au moment du frisson pour reparaître, avec une légère augmentation du chiffre normal, au moment de la défervescence, à partir du 8e jour. On ne remarque pas la présence de mastzellen. Ici en particulier on peut noter l'apparition de formes mononuclées anormales, cellules complètement basophiles; ces cellules apparaissent en nombre relativement considérable.

Cas mortels. — Dès le début, la polynucléose atteint 85 à 90 p. 100 et même fréquemment 90 p. 100. L'augmentation va être constante et progressive et se maintenir autour de 95 p. 100 jusqu'à la période préagonique.

Les lymphocytes et les éosinophiles ont disparu ; à peine quelques rares mononucléaires rompent-ils la monotomie des polynucléaires de la préparation.

Cas compliqués. — Lœper cite un cas de fièvre typhoïde caractérisé au 14e jour par la

formule hémo-leucocytaire suivante : $N^{GR} = 5000$, polynucléaires = 40 p. 100

Survient une pneunomie unilatérale ; il se

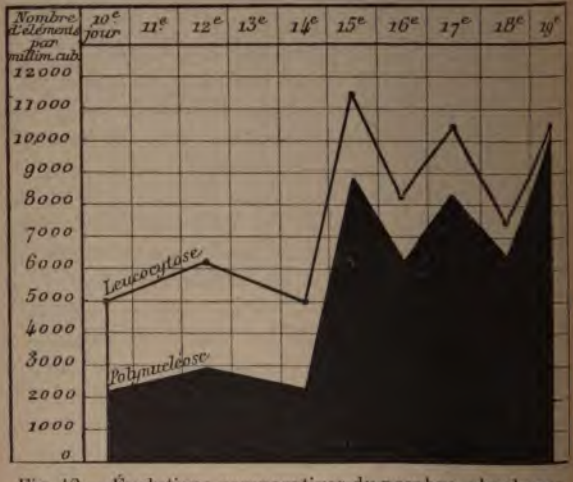


Fig. 12. — Évolutions comparatives du nombre absolu par millimètre cube des leucocytes et des polynucléaires (pneumonie compliquée de typhoïde au 15e jour.

produit une légère leucocytose tandis que la Polynucléose atteint 78 p. 100.

Cinq jours après, mort avec polynucléaires = 93 p. 100.

Sauf en ce qui concerne les points de détail, (Voyez Index Pathologique) presque tous les cas aigus de leucocytose présentent une polynucléose basée sur le même type que celle de la pneumonie,

c'est-à-dire évoluant comme la température sensiblement.

Nous en excepterons seulement, la variole, la varicelle, les oreillons sans orchite ourlienne qui présentent une prédominance des formes monolobées et enfin pour Meunier, seulement la coqueluche.

Au contraire parmi les leucopénies nous y ajouterons *la fièvre typhoïde*, au début ; *la rougeole* à la période d'incubation et l'*impaludisme* au moment de l'accès ; dans ces trois cas, il y a une phase extrêmement courte de polynucléose (V. Index).

Les maladies infectieuses chroniques présentent pour un certain nombre d'auteurs, au moins à une certaine phase, de la polynucléose. Dans la *tuberculose*, il semble qu'au début il y ait infection aiguë (d'où polynucléose); la seconde période serait en quelque sorte subaiguë avec mononucléose ou formule normale; enfin la caséification, type de suppuration, ramènerait la polynucléose. Les observations des différents auteurs pourraient se condenser dans cette simple formule qui est d'ailleurs celle donnée par Achard et Lœper dans l'infection expérimentale.

La *syphilis* semble plus inconstante dans son évolution hémo-leucocytaire ; Sabrasez et Mathis en font une polynucléose ; Reiss, Nicolas, une mononucléose ; ceci n'a rien qui doive étonner, étant données les variations d'évolution de cette maladie. — Lorsqu'il y a leucocytose, les *néoplasmes* créent une polynucléose sensiblement

constante et se maintenant à 82-85 p. 100. (Strauss et Rohnstein).

Un certain nombre d'auteurs cependant, dont Tuffier et Milian, signalent de la mononucléose; l'augmentation des polynucléaires serait attribuable à des infections secondaires.

Les *intoxications* qui créent la leucocytose, à part quelques unes qui seront étudiées dans l'éosinophilie, sont généralement accompagnées de polynucléose.

B. Mononucléose.

Il n'y a guère que la *variole*, la *varicelle* et les *oreillons* (sans orchite) et quelquefois les *pleurésies tuberculeuses* dont l'évolution complète soit accompagnée d'une mononucléose constante; cette dernière apparaît aussi dans la *seconde période de la fièvre typhoïde*, dans l'*impaludisme* entre les accès, dans la période secondaire de la tuberculose et de la syphilis (inconstamment).

La *variole*, bien étudiée par Weil, présente une mononucléose franche (1), avec près de 50 pour 100 des formes typiques; on voit en outre apparaître un certain nombre de variétés nonolobées anormales, telles que les cellules de Türck, les plasmazellen, les myélocytes de toute espèce.

(1) Les lymphocytes sont extrêmement rares et ne dépassent pas 0,5 p. 100 (Weil).

Cette mononucléose dure jusqu'à la convalescence, période qui fréquemment s'accompagne du relèvement des polynucléaires; ceux-ci remontent au taux normal qu'ils dépassent quelquefois.

Dans la *varicelle*, la formule leucocytaire tend à se rapprocher de celle de la variole, mais les formes anormales sont de beaucoup moins nombreuses.

La mononucléose des *oreillons* peut atteindre 50 à 60 p. 100 (Sacquépée); l'apparition de l'orchite fait varier la formule jusqu'à l'intervertir, les polynucléaires devenant prédominants.

C. Lymphocytose.

La lymphocytose a été signalée dans un nombre relativement restreint de cas, en particulier dans :

Le *lymphome malin* (hypertrophie de certaines parties du tissu lymphoïde).

La *splénectomie*, pendant la semaine suivant l'opération (Hartmann, Vaquez).

La *tuberculose ganglionnaire*.

Enfin dans quelques cas d'*anémie grave mortelle* où l'on a pu constater jusque 99 p. 100 de lymphocytes, malgré l'apparition d'une pneumonie.

La lymphocytose type est le symptôme pathognomonique de la *leucémie lymphatique ou lymphocythémie* (V. Index pathologique).

Meunier a observé la lymphocytose dans la *coqueluche*; cet auteur signale 53 p. 100 pour toutes les formes mononucléées chez un enfant de trois ans. Or ce chiffre représente une augmentation infime du nombre normal de l'enfant (45-51 p. 100). La majorité des autres auteurs l'a classée dans les polynucléoses.

La période d'éruption de *la Rougeole* est marquée près de sa terminaison par la diminution des polynucléaires et l'apparition de lymphocytes, selon Renaut et comme nous l'avons constaté. Pour Renaut il y aurait aussi apparition de cellules myélogènes.

Vincent a signalé au moment de l'*accès de la malaria* une lymphocytose notable. Chez de jeunes enfants on a noté une leucocytose lymphocytique et éosinophilique, accompagnant la *syphilis congénitale*.

D. Éosinophilie.

L'éosinophilie hématique peut être, soit réactionnelle, soit fonctionnelle. Réactionnelle, elle apparaît au moment de la crise ou de la convalescence d'un certain nombre de maladies infectieuses pendant l'évolution desquelles les éosinophiles avaient complètement disparu; il y a tantôt retour au taux normal, tantôt augmentation réelle, quoique légère. Elle a été signalée dans la pneumonie (Türk), le rhumatisme, l'impalusme, la fièvre typhoïde, l'érysipèle; la scarla-

tine aux 5e et 6e jour pour baisser ensuite, l'angine herpétique (Lortat-Jacob), la varicelle, et quelquefois la syphilis (Engel). Fonctionnelle, elle a été signalée dans plusieurs groupes de maladies sans lien apparent et dans quelques intoxications.

1) **Eosinophilie en thérapeutique** et dans les intoxications :

Zappert l'a rapportée dans l'ingestion du *salicylate de soude* par les rhumatisants, du *camphre* chez des chlorotiques, 9 p. 100 (Van Norden).

On la retrouve avec l'*iodure de potassium* (14 p. 100 Leredde) (Seifert), la *tuberculine de Koch*, en injections (Botkin et Grawitz); ces auteurs l'ont notée jusque 90 p. 100; l'*acide cinnamique* dans le traitement de la tuberculose (Bettmann), la *nucléine*, l'*intoxication phosphorée*.

L'*intoxication mercurielle* peut amener une éosinophilie terminale.

2) **Éosinophilie des affections parasitaires.** — L'éosinophilie hématique et la présence de cristaux de Charcot-Leyden dans les selles constituent la réaction typique des affections parasitaires du tube digestif.

Ce sont même ces cas qui présentent le plus constamment une éosinophilie considérable.

Dans l'*ankylostomiase*, on cite 9,7, 21, 27, 72 p. 100 d'éosinophiles (Leichtenstein).

Dans la *trichinose*, 30 (Patek), 68 (Brown), 60 à 80 p. 100 (Sears).

La présence des *ascaris* détermine en général une éosinophilie moindre et quelquefois nulle.

dans six cas personnels le chiffre a varié de 2 à 5,5 p. 100. Bücklers a trouvé 12 p. 100 et, dans un cas présentant des ascaris et des oxyures, ce même auteur signale 19, 30 p. 100.

Les *oxyures* ont la même inconstance: Bücklers a rapporté plusieurs cas de 8 à 16 p. 100; quatre cas personnels nous ont donné : deux, une formule normale (cas datant de un an et dix-huit mois), les deux autres 5,5 et 7,2 p. 100.

Dans le *tænia saginata*, Bücklers a noté 8,5 à 12 p. 100; c'est le cas le plus constant d'une série de dix-sept observations personnelles, dont le chiffre varie de 5,5 à 27 p. 100; l'expulsion du ver a une influence presque immédiate sur la formule hémoleucocytaire, le nombre des éosinophiles diminuant très rapidement.

Le *kyste hydatique* présente une éosinophilie qui, pour être relativement faible, n'en est pas moins constante et dans certains cas est très importante pour des diagnostics difficiles (kyste hydatique de la rate avec adénie et début de lymphadénie splénique).

La *ladrerie humaine* offre une réaction inconstante ; Achard et Lœper ont noté 5 à 10 p. 100; nous avons noté deux cas l'un de 4,8 et l'autre de 6,4 p. 100.

La *filariose* (parasitisme du sang) a pu présenter jusque 70 p. 100 d'éosinophiles.

3) **Éosinophilie des maladies cutanées.** — L'éosinophilie de ce groupe paraît dépendre, dans une certaine mesure, de la gravité de la maladie et de la surface atteinte (Canon); Zappert a même

dressé un tableau de l'éosinophilie du *pemphigus* où il note de 1,64 p. 100 dans les lésions de début à 29 et 33 p. 100 dans les cas graves ou les lésions étendues. Il n'y a d'ailleurs qu'un certain nombre de maladies cutanées à éosinophilies franches ; nous citerons : *dermatite de Duhring*, les *pemphigus*, l'*urticaire* (jusque 60 p. 100, Lazarus) et plus inconstamment l'*eczéma*, le *psoriasis*, le *lichen plan bulleux*, etc., etc., enfin et surtout la *lèpre* chez laquelle on a signalé jusqu'à 60 p. 100 (Gaucher-Bensaude).

4) **Ésinophilies diverses.** — L'*asthme essentiel* s'accompagne d'éosinophilie comme l'a montré le premier, Muller; Zappert y a constaté de 8,77 à 12,30, Gabritschewsky 16,7 p. 100 d'éosinophiles.

Reinbach a signalé l'augmentation considérable des cellules oxyphiles dans un cas de *lymphosarcome* du cou, avec 60 000 éosinophiles par millimètre cube.

Neisser a noté une éosinophilie coïncidant avec la menstruation ; on la retrouve aussi dans les maladies du sang (leucémie, chlorose et anémie. (Bettmann) (1).

E. Mastzellen leucocytose.

Les mastzellen sont très rares dans le sang, puisque nombre d'auteurs ne font même pas

(1) Il faut signaler aussi la blennorragie, la scarlatine, quelques cas de psychose et d'impaludisme.

mention de leur existence; on a défini la leucémie une leucocytose de tous les leucocytes : on trouve donc une augmentation manifeste des mastzellen dans la leucémie *myélogène*.

Canon a signalé quelques cas d'augmentation d'ailleurs inconstante et relevant de causes inconnues, dans le *goître exophtalmique*, la *chlorose* (2 p. 100) l'*anémie splénique*, l'*asthme* et certaines maladies cutanées (1).

Ces différents cas ne sont d'ailleurs pas absolument probants, étant donnée la faiblesse de cette leucocytose (1 à 2 p. 100) et son inconstance; l'appréciation en est difficile à cause de la rareté de cet élément dans le sang normal humain. Levaditi s'est adressé à un animal (2) dont le sang à l'état normal possède de 4 à 5 p. 100 de de ces éléments; par des injections de toxines bactériennes (staphylocoque), cet auteur a réussi à faire passer le nombre de mastzellen de 1,2 p. 100 à 10,3 indépendamment d'une évolution concomitante d'une autre variété.

VIII. Considérations pratiques sur les leucocytoses.

Comme nous l'avons dit, il faut presque toujours suivre l'évolution de la leucocytose pour en déduire des notions diagnostiques ou pronos-

(1) Zollikofer l'a signalée dans des cas d'hystérie, de rhumatisme aigu, de sciatique.

(2) Le lapin.

tiques à peu près précises. En effet, tel cas pathologique qui présentera à une période déterminée une leucocytose polynucléaire franche, pourra donner une mononucléose à la période suivante ou inversement.

La formule hémoleucocytaire d'autre part ne s'impose pas à la vue ; elle n'est décelée ni avant ni pendant la maladie par aucun stigmate ; les moyennes que les différents auteurs ont proposées dans le pourcentage des variétés, ne valent que pour des individus exempts de toute tare, au moins rapprochée, et les divergences, soit réelles, soit artificielles (technique) montrent qu'il y a à faire une grande part aux antécédents pathologiques avoués ou souvent inavoués parce qu'inaperçus par le malade lui-même. Si certaines phlegmasies, telle la pneumonie, sont caractérisées par une leucocytose qui naît pour ainsi dire avec la fièvre et disparaît avec elle, laissant quelques jours après une formule hémoleucocytaire normale, il n'en est pas de même de telles autres maladies, comme la scarlatine, la variole, qui laissent des tares hématiques lointaines. Sacquépée examine le sang d'un ancien scarlatin après un an et constate une formule anormale, derniers vestiges de la réaction sanguine ; or le sang est un merveilleux miroir, un réactif délicat, sensible, des moindres atteintes de l'organisme ; combien de malaises, grippes avortées, de bronchites et autres troubles courants qui *peuvent amonceler* des tares sanguines? La *leucocytose dépend* donc non seulement de la

modification endo ou exogène qui trouble l'organisme, mais du terrain sur lequel elle évolue. Il n'en reste pas moins, toutes choses égales d'ailleurs, qu'elle évolue probablement dans les

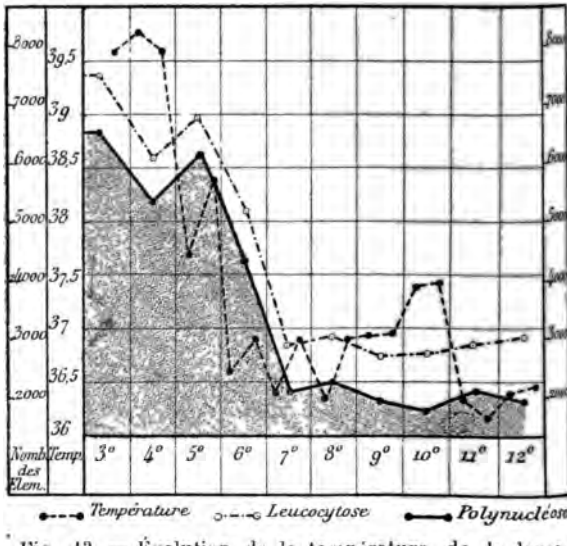


Fig. 13. — Évolution de la température, de la leucocytose et de la polynucléose (Érysipèle suivi de guérison).

mêmes conditions pour un état pathologique déterminé ; c'est donc par son évolution et par elle seule que la formule hémoleucocytaire deviendra un élément important soit de diagnostic soit de pronostic (fig. 13).

Considérons l'évolution de la leucocytose dans l'érysipèle ; il s'agit d'une leucocytose polynucléaire franche ; alors que la température se maintient aux alentours de 39°, le nombre des leucocytes et celui des polynucléaires restent élevés ; puis avec la fièvre la formule leucocytaire se modifie pour aboutir à une véritable leucopénie (dans ce cas particulier), concordant avec la chute de température. A ce moment les polynucléaires ont joué leur rôle ; ils font peu à peu place aux autres formes monolobées et aux éosinophiles.

Comment ont évolué les autres variétés? Au moment de la polynucléose le pourcentage de l'ensemble des autres variétés s'élève à 11 ou 12 p. 100 à peine ; le lendemain matin de la défervescence, le même pourcentage d'ensemble donne pour les mononucléaires et les lymphocytes 16 p. 100, les éosinophiles ont disparu dès le début ; ce n'est qu'au 9e jour que l'on voit la courbe des éosinophiles s'élever et atteindre 5 p. 100 au 11e jour ; le lendemain (12e jour) ils sont retombés à la normale 3 p. 100; à ce moment la formule complète est la suivante :

P = 65
M = 16
L = 16
E = 3

L'évolution de ce cas particulier démontre une fois de *plus la* différence qui sépare les mononucléaires des lymphocytes ; ils évoluent presque

en sens inverse comme le montre la courbe (fig. 14).

L'évolution dans ce cas particulier presque schématique peut aussi servir de type à celles

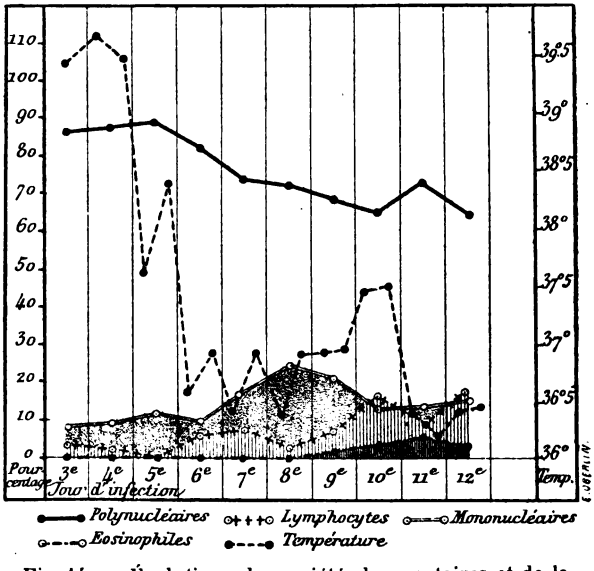


Fig. 14. — Évolutions des variétés leucocytaires et de la température (Érysipèle suivi de guérison : voy. fig. 13).

des autres leucocytoses, soit mononucléaires, soit polynucléaires.

Les autres leucocytoses des maladies infectieuses sont bâties sur ce même plan ; toute modification du processus morbide se répercutera sur

la formule sanguine et fréquemment les modifications de cette dernière précéderont les symptômes cliniques. C'est ainsi que dans la pneumonie, l'élévation brusque du N^{GB} et des polys, peut précéder l'augmentation de la température, lorsque survient une complication en particulier, l'extension de la phlegmasie au côté sain; il en est de même avec les récidives de l'érysipèle; ici en particulier, s'il n'y a pas ascension brusque et de la leucocytose et de la polynucléose, du moins, constate-t-on que toutes deux se maintiennent à un chiffre élevé, alors que la température baisse.

Intérêt diagnostic. — La leucocytose peut être un élément important du diagnostic différentiel dans quelques infections; en particulier, les formes typhoïdes adynamiques des pneumonie, méningite, grippe, alors que la séro-réaction n'est pas apparue, présentent déjà une hyperleucocytose qui doit faire éliminer d'office la dothiénentérie.

Roger et Weil opposent d'une part les infections à microbes bactériens, et les fièvres qu'ils attribuent à des protozoaires (1); celles-ci en effet ont généralement une formule de mononucléose qui les distingue des polynucléoses.

Parmi les fièvres éruptives, la scarlatine s'accompagne d'hyperpolynucléose, la rougeole de leucopénie ou de formule normale, la variole d'une réaction myéloïde intense (apparition de myélocytes) avec formes anormales, alors que la

(1) *Variole*, varicelle, coqueluche, hématozoaires, etc.

varicelle ne présente pas nécessairement de leucocytose et que l'état général du sang est, dans ce cas, moins bouleversé que celui de la variole (1).

Le diagnostic même des affections abdominales s'accompagnant d'élévation thermique peut être, sinon immédiatement déterminé, du moins facilité, en ce qui concerne l'appendicite, en particulier, et les suppurations chez lesquelles on constate une polynucléose considérable.

Le nombre encore faible d'observations de leucocytoses systématiquement observées ne permet pas encore des conclusions diagnostiques bien nettes, ou celles-ci ne peuvent s'appliquer qu'à très peu de processus particuliers.

Intérêt pronostic. — Les notions d'ordre pronostic, ont l'avantage d'être générales et peuvent se résumer ainsi :

a) Dans les processus à hyperleucocytose, quelle que soit la variété qui entre en jeu, une exagération de cette leucocytose, ou le maintien à un chiffre élevé du N^{GB}, alors que la courbe devrait redescendre lorsque l'évolution est favorable, sont l'indice d'un pronostic défavorable, sinon mortel.

Le cas de pneumonie compliquée que nous avons cité, en est un exemple frappant : de 40 p. 100 le nombre des polys passe à 78 p. 100, puis peu avant la mort à 93 p. 100. Il en est de même dans la diphtérie (Beredska) ; en effet, dans chaque leucocytose d'origine infectieuse, question

(1) Voy. Index pathol.

de terrain mise à part, il y a un chiffre maximum presque constant, entre 70 et 85 p. 100 de polynucléaires, pour une évolution même grave, si elle doit avoir une issue favorable; lorsque ces chiffres sont dépassés, la réaction est intense et l'état du malade sérieux; au delà de 95 le pronostic est grave. En résumé une exagération marquée du nombre des leucocytes est dans une hyperleucocytose un signe défavorable.

b) Dans un même groupe, il faut joindre les maladies à forme hémoleucocytaire normale, et les leucopénies; plus le nombre N^{GB} diminue, plus le pronostic devient grave; il y a arrêt de réaction des organes leucopoiétiques, par suite de la gravité du processus; la vitalité de tout l'individu, et par contre coup celle du sang, sont atteintes, et c'est là le cas de toutes les formes adynamiques, que l'on désigne précisément sous le nom de typhoïdes, à cause de l'analogie qu'elles présentent avec la dothiénentérie (leucopénie type).

CHAPITRE VII

PIGMENTS DU SANG.

Le sang normal, en dehors des hématies, des leucocytes et des hématoblastes, ne présente aucun autre élément, cellule ou organite, sauf quelques granulations graisseuses.

Pathologiquement, il peut apparaître des granulations pigmentées, et les granulations graisseuses peuvent augmenter dans des proportions considérables.

Les granulations pigmentaires forment trois variétés :

1) Le *pigment noir* appartient à la *mélanémie* autrement dit *impaludisme* à la période fébrile, et à la *mélanose* dans les tumeurs « mélaniques »; comme son nom l'indique, le pigment noir est plutôt ardoisé et constitué par un corpuscule extrêmement fin, d'un μ environ, qui apparaît dans les corps sphériques, en croissant ou en rosace de l'hématozoaire, dans les hématies, dans les leucocytes et le sang circulant (mélanose).

2) Le *pigment jaune brun* (Letulle) est très rare dans le sang ;

3) Le *pigment ocre* appartient à l'*impaludisme chronique* et à la *cirrhose pigmentaire*; outre la coloration, ce pigment se distingue du premier

par sa résistance aux acides forts(1) et *à la potasse* surtout ; il a été aussi signalé dans quelques cas de *diabète bronzé*.

Les granulations graisseuses sont normalement plus fréquentes chez le nouveau-né que chez l'adulte, quand elles existent chez ce dernier ; pathologiquement elles peuvent augmenter de dimension et surtout de nombre jusqu'à donner au sang un aspect lactescent : c'est la *lipémie* que l'on a rencontrée dans le *diabète*, le *mal de Bright*, l'*alcoolisme chronique*.

(1) Il résiste aux acides forts bouillants (HCl et SO^4H^2.)

CHAPITRE VIII

SÉRO-DIAGNOSTIC.

M. Widal a présenté le 20 juin 1896, une nouvelle méthode de diagnostic de la fièvre typhoïde, basée sur les propriétés spéciales du sang et en particulier du sérum des typhiques, vis-à-vis du bacille d'Eberth.

On sait que l'organisme réagit contre les agents microbiens, non seulement par l'action directe des leucocytes sous forme de phagocytose, mais aussi par des produits solubles naissant de ces mêmes leucocytes et destinés à neutraliser les toxines bactériennes ; ces produits solubles sont les antitoxines.

Or on constate *in vitro* que le sang ou le sérum d'un typhique, mis en présence d'une culture fraîche d'Eberth en bouillon, a la propriété de réunir en amas les bacilles dispersés ; ce phénomène, qu'on a démontré spécifique, est macroscopique ou microscopique ; c'est la *séro-réaction* d'où l'on déduit le *séro-diagnostic*.

Pour faire la séro-réaction deux cas se présentent, suivant que l'on a ou non à sa disposition immédiate un laboratoire suffisant, c'est-à-dire à l'hôpital ou en ville et d'autre part à la campagne.

I. Technique.

a) La veille du jour où l'on doit faire la séro-réaction, on ensemence dans le bouillon une culture de bacille d'Eberth qui ne doit pas être trop âgée ; on fait cultiver à 35°-37°.

Au moment de l'examen, le sang est pris soit au doigt par simple piqûre, soit par ventouse scarifiée ; dans ce cas, on utilise directement le sérum qui a transsudé du caillot après la coagulation; on prépare alors dans plusieurs petits récipients, tels que des verres de montre une vingtaine de gouttes de la culture pour chacun.

Il suffit de laisser tomber dans le verre de montre deux gouttes de sang du doigt, ou deux gouttes du sérum de la ventouse ; on agite avec soin à l'aide d'un petit agitateur pour répartir également tous les éléments du liquide; puis avec un fil de platine recourbé en anse ou une pipette fine, on aspire une goutte de mélange que l'on porte sur une lame cellule ou à son défaut, sur une lame ordinaire; la lame cellule de l'hématimètre Hayem convient à ce genre d'examen. On examine alors avec un grossissement moyen.

Lorsque la *séro-réaction* est *positive*, les bacilles sont *agglutinés*, c'est-à-dire qu'ils sont réunis en petits amas dans la préparation, tandis que de très rares sont libres entre ces îlots. Il est bon d'examiner concurremment la culture non traitée par le sérum, surtout si elle a plus de trente-six heures pour éviter la confusion entre

les amas *agglutinés* et les pseudo-amas d'une vieille culture.

Telle est la réaction microscopique. Pratiquement on met au point à l'aide des hématies qui sont tombées au fond de la cellule. Lorsque la séro-réaction est négative les bacilles sont épars dans la préparation, qui ressemble alors en tous points à une culture non traitée.

Macroscopiquement la technique est la suivante :

Lorsqu'on agite une culture jeune d'Eberth en bouillon, elle apparaît trouble en formant des stries argentées, nacrées, bien uniformes ; à une telle culture on ajoute le sang ou le sérum recueillis aseptiquement ; suivant l'intensité de la séro-réaction on voit se produire dans un temps plus ou moins long un changement d'aspect de cette culture mise à l'étude ; les stries fines sont moins nettes, l'ensemble paraît grumeleux ; les amas microscopiques sont remplacés par des amas macroscopiques ; au bout d'un certain temps tous les amas tombent au fond, laissant le bouillon limpide.

Pratiquement on peut employer (Widal, Sicart) une culture jeune tuée par le formol, dans les proportions suivantes : 1 goutte formol pour 150 de culture.

b) A la campagne, il peut arriver fréquemment que l'on n'ait pas à sa disposition simultanément le sang ou le sérum et la culture.

On utilise alors le procédé de la séro-réaction avec le sang sec. (Widal et Sicart).

Sur une feuille de papier blanc on laisse tomber au même endroit, après piqûre au doigt, plusieurs gouttes de sang, à intervalles suffisamment espacés pour que la goutte soit assez sèche avant que la suivante ne tombe; on laisse ensuite la dessiccation se produire naturellement à l'air pendant six heures.

Le papier étant bien sec, peut être aisément envoyé par la poste au laboratoire le plus voisin.

Là on découpe exactement avec des ciseaux une rondelle de sang desséché; puis, dans un godet contenant deux gouttes d'eau, on place la rondelle de façon que le côté couvert de sang soit tourné vers le fond du godet ou du verre de montre; on agite quelques minutes la rondelle qu'on comprime sur les parois avec un agitateur pour exprimer dans la mesure du possible le sang qui y est adhérent.

Lorsque tout paraît dissous dans les deux gouttes d'eau, on cherche comme précédemment, la séro-réaction avec une goutte de ce liquide pour 8 à 10 de la culture d'Eberth.

II. Résultats pratiques.

I. La séro-réaction sur une culture d'Eberth avec un sérum est spécifique de la fièvre typhoïde.

II. La séro-réaction positive, quand elle existe, doit se produire avec la dilution maximum de $\frac{1}{10}$ en moins d'une demi-heure.

Si, dans ces conditions, elle est positive, il faut faire la recherche quantitative, le résultat étant d'autant plus certain que la séro-réaction se produit avec une dilution plus étendue. Lorsqu'elle se maintient positive au $\frac{1}{20}$ ou au $\frac{1}{30}$, on peut conclure à un diagnostic ferme de dothiénentérie.

III. La séro-réaction chez l'adulte ne se produit guère avant le 6e ou le 7e jour; chez l'enfant, elle est beaucoup plus tardive et fréquemment n'apparaît qu'au 15e jour (Marfau); par conséquent à partir du 7e jour chez l'adulte, du 15e chez l'enfant, qui n'ont jamais eu la fièvre typhoïde, la séro-réaction positive permet un diagnostic ferme; on considérera dès lors le malade comme un typhique et on le traitera comme tel.

Autant que possible, la séro-réaction sera assez nette pour que la dilution puisse se faire beaucoup plus étendue; le maximum de netteté correspond à la défervescence; l'évolution est alors variable. Chez un certain nombre la dilution doit être $> \frac{1}{10}$ dans les premiers mois pour se produire nettement, alors que chez d'anciens typhiques la séro-réaction se maintient des mois, voire des années dans des conditions normales; ce dernier cas doit donc mettre en garde sur la valeur d'une séro-réaction positive chez un ancien typhique.

La question s'est posée de savoir si le bacille d'Escherisch qui se rapproche par tellement de points du bacille d'Eberth, avait une réaction

commune avec celui-ci et si même les différentes races d'Eberth réagissaient dans les mêmes conditions. Pour Widal et Sicart, la séro-réaction pourrait, dans certaines conditions, servir de diagnostic entre les deux bacilles ; si en effet on trouvait des coli qui s'agglutinent, ce serait avec une dilution très peu étendue ; il faudrait simplement établir une comparaison quantitative. Il ne semble pas cependant que cette méthode si simple ait vraiment permis ce difficile diagnostic ; quant aux variétés d'Eberth pour les mêmes auteurs, elles réagiraient de même, ce qui semble prouvé puisque la séro-réaction a été contrôlée dans tous les pays avec des bacilles qui certainement comprenaient plusieurs variétés d'Eberth.

La séro-réaction a été recherchée dans les divers liquides organiques normaux ou pathologiques ; c'est ainsi qu'on l'a trouvée mais inconstamment et à des degrés variables, dans l'urine, le lait, la salive, les larmes (1), l'humeur aqueuse et dans les sérosités pleurétique, ascitique, etc.

Il est préférable de s'en tenir à la recherche avec le sang qui permet au moins des résultats comparables entre eux.

(1) La sécrétion provoquée par une substance irritante ne s'accompagne pas d'agglutination, alors que les larmes naturelles présentent fréquemment la séro-réaction.

III. Séro-réaction dans les autres infections.

Il était naturel qu'on recherchât la séro-réaction dans toutes les maladies infectieuses dont on cultivait l'agent pathogène, mais les recherches malgré leur constance, ne sont pas entrées dans la pratique à cause des manipulations délicates qu'elles entraînent.

La séro-réaction a été retrouvée dans les principaux cas suivants :

Pneumococcie, *Tuberculose*, *Choléra*, *Peste*, *Dysenterie*, *Colibacillose*, *Psittacose*, *Infection pyocyanique*.

Au contraire, la grippe, le tétanos, l'infection par le pneumo-bacille, la diphtérie semblent réfractaires à la séro-réaction.

Pratiquement nous ne retiendrons que la pneumococcie, et la tuberculose. Besançon et Griffon, (ce dernier dans sa thèse) ont décrit la technique en ce qui concerce la première ; nous la résumerons brièvement, (d'après thèse).

Il faut un à deux centimètres cubes de sérum qu'on recueille *aseptiquement* autant que possible par ventouses scarifiées. Ce sérum doit être exempt d'éléments figurés et d'hémoglobine ; on le répartit dans deux ou trois petits tubes à essai et on ensemence avec du pneumocoque pur. La culture est abandonnée quinze heures à 37° ; au au bout de ce temps, si la séro-réaction est positive, ou bien l'agglutination est macroscopique

et rappelle l'aspect de l'Eberth, avec de pseudo-membranes et des flocons irréguliers ; on contrôle avec l'examen microscopique, qui ne décèle aucun diplocoque entre les amas ; c'est la réaction forte ; ou bien l'agglutination est microscopique, faible; l'aspect du liquide est le suivant : des amas desquels partent des chaînettes en tête de méduse. Griffon conseille en outre d'étaler délicatement le sérum et de sécher, fixer et colorer ; mais les qualités spécifiques du pneumocoque ont une tendance à diminuer avec les ensemencements successifs, il faut alors soit inoculer à la souris, qui est le réactif de choix, et de préférence avec le pneumocoque du malade ; soit conserver le pneumocoque fréquemment réensemencé sur la gélose sanglante de Besançon et Griffon.

Il semble qu'il y ait quelquefois un certain rapport entre la virulence ou la mobilité d'un microbe et la réaction agglutinante ; cette notion a amené tout naturellement les chercheurs à créer des étalons présentant le maximum d'agglutinabilité dans certaines conditions de culture ; c'est ainsi que J. Courmont a isolé du sang des typhiques des bacilles qui présentaient une réaction agglutinante moins forte qu'un bacille de son laboratoire. C'est en se basant sur ces principes que Courmont et Arloing ont imaginé le *séro-diagnostic de la tuberculose*.

Ces auteurs partent de la culture sur pomme de terre du bacille de Koch pur ; ils repiquent de là le bacille dans le bouillon glycériné ; en agitant

fréquemment la culture, ils sont arrivés à posséder une culture homogène en liquide, ces bacilles sont *mobiles*. Le bouillon de choix est le bouillon de bœuf avec 1 p. 100 de peptone et 6 p. 100 de glycérine; la culture ensemencée est mise à l'étude pendant huit jours; c'est le moment favorable pour l'agglutination. On prélève la partie supérieure du liquide, on vérifie la présence de bacilles épars et rejette tous les cas d'amas.

Plusieurs essais sont pratiqués concurremment: au $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{20}$.

Macroscopiquement il y a tendance à formation d'un dépôt au fond du tube et limpidité du sérum à la partie supérieure ; microscopiquement il y a formation d'amas caractéristiques.

Les statistiques des cas examinés ont donné les résultats suivants :

La séro-réaction a été positive 45 fois sur 130 dans des maladies autres que la tuberculose; 168 fois sur 191 dans des cas de tuberculose avérée.

Enfin on cite quelques cas de séro-réaction positive chez des individus sains.

Les recherches sur les agglutinines en général ont étendu le domaine de la séro-réaction au delà des maladies infectieuses. Il existe des agglutinines pour les hématies aussi bien que pour les bactéries.

Cet ordre d'idées nous amène à parler de l'agglutination des globules rouges d'un malade par le sérum d'un individu normal ou inversement.

Grixoni a remarqué les faits suivants :

Le sérum *d'un paludéen* agglutine tous les érythrocytes humains, originaires de sangs normaux ou non. Le sang de l'homme sain est dépourvu de cette propriété. Pour le diagnostic, il suffit de mêler une goutte de sang ou plutôt de sérum paludique à une goutte de sang normal; on constate que le phénomène de l'agglutination est visible à faible grossissement après quelques minutes; tant qu'il y a agglutination il faut donner de la quinine; celle-ci possède une action anticoagulante,

CHAPITRE IX

PARASITISME SANGUIN.

Les Parasites sanguins se divisent en parasites *animaux* et *végétaux*.

I. Parasites animaux.

Il n'existe que deux espèces de parasites animaux décelables dans le sang humain transmises toutes deux par les moustiques.

Il faut en outre citer un Trypanosome, analogue à celui qui est transmis aux animaux par la mouche Tsé-tsé ; c'est le *trypanosoma Lewisi*, et la Bilharzia hæmatobia déterminant l'hématurie.

La *filaria sanguinis hominis* comprenant trois variétés et une plasmodie, *l'hématozoaire de Laveran*, cause efficiente du paludisme sont les deux principaux parasites animaux.

FILARIA SANGUINIS HOMINIS.

A. La Filaire du sang humain est le terme générique de trois espèces différentes : *Filaria nocturna*, *Filaria diurna*, *Filaria perstans* ; ce sont les seules espèces sanguines qu'il faut nettem nt séparer de la *F. medinensis*.

Les Filaires sanguines sont des nématodes agents d'une maladie que l'on a appelée filariose, caractérisée cliniquement de la manière suivante :

Hématurie, éléphantiasis, chylurie, diarrhée chyleuse, épanchements chyliformes, adénites, etc : le seul symptôme pathognonomique est la présence dans le sang de l'animal qui causerait aussi selon Manson, la *maladie du sommeil*.

De même que les parasites du même groupe (Ascarides, Trichines), les Filaires ne passent chez l'homme qu'un stade de leur existence ; mais alors que les ascarides existent à l'état adulte, les Filaires existent à l'état embryonnaire :

1) Des trois variétés, la filaire nocturne est la plus fréquente ; elle est représentée dans son stade embryonnaire par de petits vers longs de 250 à 350 μ, larges de 6 à 10 μ.

Elle est constituée par sa substance propre, extrêmement mobile, maintenue dans une sorte de tube rigide ; l'une des extrémités, plus volumineuse, semble munie d'un rudiment d'œsophage ; c'est l'extrémité *encéphalique*.

L'examen doit se faire la nuit, seul moment où la filaire pullule dans le sang ; elle apparaît alors très mobile au milieu des éléments figurés sans cependant se déplacer sensiblement. Au bout de peu de temps, elle tend à s'immobiliser tandis que son corps devient granuleux et strié. On a pu en déceler jusque 40 et 50 sans une goutte de sang.

2) La Filaire diurne est moins connue, au

moins dans son passage sanguin ; elle ne présente alors aucune différence morphologique avec la précédente ; seul le moment de son apparition est changé.

3) La Filaria perstans, comme l'indique son nom peut se retrouver chez des individus ayant quitté depuis plusieurs années, le lieu de l'infection. L'embryon de la perstans est plus petit que le précédent (longueur = 120-200 μ, largeur = 4 μ) ; il ne possède pas de gaine ; sa mobilité est plus grande que celle de la nocturna et elle présente un rostre rétractile (Blanchard).

4) Il faut signaler aussi une autre forme intermédiaire, possédant une gaine et se retrouvant jour et nuit : la *Filaria Demarquayi* (Blanchard).

HÉMATOZOAIRE DE LAVERAN

B. M. Laveran a décrit en 1880 un parasite animal qu'il a désigné comme la cause efficiente des troubles morbides de l'impaludisme, (*alias* malaria, fièvres palustres, paludéennes etc..). Ce parasite se retrouve en tous points comparable assez fréquemment chez les oiseaux.

L'hématozoaire est un sporozoaire dénommé aussi *plasmodium malariæ*. Les différents observateurs sont d'accord pour lui reconnaître un polymorphisme remarquable qu'on peut définir avec quatre types :

Les Corps sphériques, les Flagella, les Corps en croissant, les Corps en Rosace.

1) **Technique de recherche.** — M. Laveran a ainsi déterminé la période clinique pendant laquelle on peut pratiquer avec succès l'examen du sang :

a) Le malade doit être dans l'attente ou au début de l'accès.

b) Il n'a pas pris de quinine depuis huit jours.

Ces conditions remplies, on obtient le sang par piqûre au doigt avec la technique précédemment exposée. De même que pour l'examen des éléments figurés, il est bon de faire une préparation de sang frais et une au moins de sang sec.

Fraîche, la préparation permet de se rendre compte des déformations amiboïdes dans les corps sphériques et des mouvements des flagella ; sèche et colorée, elle met en évidence des formes intra-cellulaires indistinctes dans le sang frais et peut être conservée.

Sang frais.— La lame cellule au $\frac{1}{5}$ ou au $\frac{1}{10}$ de l'hématimètre Hayem est parfaite à ce point de vue ; mais, ici plus que jamais, les lames et lamelles doivent être rigoureusement propres à cause des pigments pathologiques. L'examen se fera avec un grossissement moyen (oc. 1 ; object. 7. 8 Verick.)

Lorsqu'on recherche spécialement les flagella, au lieu d'examiner le sang pur, il est utile de faire un mélange à parties égales de sang et d'eau salée physiologique.

La sortie des flagella est alors facilitée et leurs mouvements persistent plus longtemps (Laveran). Il faut en outre rechercher si certaines hématies

ne présentent pas un centre incolore paraissant doué de mouvements amiboïdes. De même il faut trouver le pigment, les corps en rosace (moins réguliers que leur nom ne semble l'indiquer) constitués par un assemblage de spores qui tendent à se séparer, et qu'on peut retrouver encore par petits groupes.

Sang sec. — Laveran a fait remarquer que l'étalement du sang comme on le pratique pour l'examen de sang sec, peut entraîner hors des hématies les hématozoaires endoglobulaires de telle sorte que dans une recherche du diagnostic positif il est important d'examiner les bords de la préparation où ces formes ont pu être entraînées.

Les flagella sont rarement étalés lorsque l'on fait une préparation immédiate, de telle sorte qu'on les fixe à l'intérieur du protoplasme ; ils sont donc invisibles. Pour remédier à cet inconvénient il suffit de faire le mélange que nous avons précédemment indiqué et de fixer seulement au bout d'un quart d'heure alors que les flagella sont bien développés.

Tous les procédés de fixation du sang conviennent aux préparations d'hématozoaires, chauffage à 90°-95° pendant une demi-heure (Stefansky) ; alcool absolu pendant vingt minutes (Laveran) ; alcool éther etc.

Un procédé de coloration rapide est le suivant (Laveran), éosine alcool. à 0, 50 p. 100 : une demi-minute à froid ; solution aqueuse saturée de méthylblau : une minute. La méthode rapide que nous avons signalée est aussi facile à employer

en substituant à l'hématoxyline, le bleu de méthyle aqueux à 1 p. 100; les hématies apparaissent roses, les noyaux bleu foncé, les parasites bleu vert clair. Les auteurs se sont appliqués à perfectionner les différentes méthodes.

Nous avons indiqué celle de Romanowsky précieuse pour les recherches délicates ; elle peut s'appliquer dans ce cas, mais donne des meilleurs résultats quand elle est modifiée de la manière suivante (Stéfansky Berestneff et modifiés).

La solution aqueuse de bleu de méthylène à 1 p. 100 est additionnée de 1 à 3 p. 1000 de carbonate de soude, puis chauffée au bain-marie pendant trois heures.

On filtre soit à chaud, soit à froid ; mélanger 1 centimètre cube de cette solution à 1 centimètre cube de bleu à 1 p. 100 aqueux ; puis ajouter 5 cent. cubes d'une solution aqueuse d'éosine à 1 p. 1000 ; on étend ensuite le colorant de deux à trois fois son volume. L'aspect de la préparation est le suivant : les hématies sont en général rose pâle quelquefois bleutées (1), le protoplasme du parasite est bleu franc, la chromatine des éléments jeunes est rouge ou rouge violacée ; chez les éléments en sporulation, elle tend au violet. (coloration analogue à celle des noyaux des

(1) On remédie à cet inconvénient en laissant la préparation 2' à 5' dans la solution suivante :

Méthylblau	à 1 p. 100.....	10	c. c.
Eau	—	200	—
Acide acétique	—	25	—

Puis en décolorant à l'alcool absolu.

polynucléaires); les polynucléaires ont un protoplasme rosé et leurs granulations apparaissent légèrement réfringentes; tandis que les α sont pourpres. Les flagella apparaissent rouge violacé.

M. Laveran a proposé une méthode donnant sans doute d'intéressants résultats, mais dont la technique est trop compliquée; la solution de bleu qu'il emploie précipitant fréquemment et devenant inutilisable.

Vincent a préconisé en 1882 une solution assez pratique (1) :

Eau distillée.....	āā	50 grammes.
Glycérine.....		
Acide phénique pur..	āā	1 gramme.
Alcool à 60°.....		

Cette solution a l'avantage de dissoudre en quelques minutes l'hémoglobine des hématies, sans toucher aux hématozoaires; on lave ensuite à l'eau distillée et colore par une solution basique concentrée.

2) **Morphologie de l'hématozoaire.** — Il existe quatre formes : les *corps sphériques*, les *corps en croissant*, les *flagella*, les *corps en rosace*.

A. **Corps sphériques.** — Les corps sphériques sont des éléments circulaires présentant dans une préparation de sang sec un double contour limi-

(1) Le même auteur a ainsi modifié sa formule en 1894 :

Solution acide phénique à 5 p. 100..		6 cent. cubes.
Eau saturée de NaCl.....	āā	30 —
Glycérine.....		

tant, tandis que, dans le sang frais, on décèle une seule fine ligne périphérique.

Le protoplasme, hyalin, a un diamètre variable, de 1 à 8 μ ; très souvent, il contient des granules pigmentaires ; lorsque le corps protoplasmique est assez volumineux, le nombre des grains de pigments augmente et se répartit en couronne régulière à l'intérieur du protoplasme près de la périphérie ; lorsque le corps cellulaire est petit, il y a peu ou même pas de pigment (fréquemment un à deux).

La substance hyaline est en outre douée de mouvements amiboïdes très nets et de leur côté les grains pigmentaires eux-mêmes sont animés d'une vive mobilité.

Après une demi-heure ou trois quarts d'heure, les éléments perdent leur motilité ; le corps sphérique est tantôt libre dans la mer plasmatique, tantôt inclus dans une hématie : celle-ci tend alors à perdre son hémoglobine et pâlit à mesure que son parasite se développe.

On confond quelquefois dans le sang frais les corps sphériques pigmentés avec les leucocytes mélanifères et d'autant mieux qu'on trouve quelquefois des pseudo-boules sarcodiques autour des premiers. Il suffit alors de mettre en évidence le noyau leucocytaire par l'acide acétique, pour éliminer cette erreur.

B. **Flagella.** — La forme précédente, dans ses plus grands diamètres, peut s'accompagner de grands pseudopodes dits *flagella*, qui apparaissent mieux quinze à vingt minutes après la sortie du sang.

Ce sont des éléments translucides, longs en moyenne de 25 μ extrêmement ténus, difficiles à voir lorsqu'ils sont immobiles ; tantôt ils s'insèrent à trois ou quatre sur un pied commun, tantôt chacun s'insère individuellement autour du corps sphérique en lui formant une couronne régulière de trois ou quatre flagella.

L'extrémité libre présente généralement un renflement piriforme ; certains même en possèdent suivant leur longueur ; on trouve aussi des flagella libres dans le plasma ; ils sont alors doués de rapides mouvements et repoussent constamment les hématies qui viennent à leur contact ; insérés, ils entraînent par leur mobilité, le corps sphérique lui-même ; ils constituent pour Laveran l'expression la plus parfaite du plasmodium malariæ.

C. **Corps en croissant.** — Les *corps en croissant* sont des éléments cylindriques, dont la morphologie répond absolument au nom, en croissant de lune : leur longueur est légèrement supérieure au diamètre d'une hématie, environ de 8 à 9 μ : les extrémités des cornes du croissant peuvent être réunies par une ligne extrêmement ténue ; ce sont des éléments translucides, limités par une cuticule, incolores, sauf à leur partie médiane qui renferme deux petits groupes pigmentaires centraux, noirs très apparents. Pas de flagellum ; le pigment est immobile.

D. **Corps en rosace ou segmentés.** — Les corps en rosace ou segmentés sont des éléments assez régulièrement divisés, pigmentés à leur centre ; primitivement inclus dans les hématies, leur corps

cellulaire se divise régulièrement en un certain nombre de segments réguliers hyalins, qui sont disposés symétriquement autour d'une masse centrale dans laquelle s'est rassemblé le pigment; lorsque l'hématie est détruite, les corpuscules se dispersent pour donner naissance chacun à un élément nouveau.

II. Parasites végétaux.

La dispersion et quelquefois même la généralisation des foyers microbiens dans les maladies infectieuses, devaient tout naturellement amener à la recherche des bactéries dans le sang.

De même que pour toute recherche bactériologique, trois modes s'imposent, qui se complètent l'un par l'autre : 1° examen direct, 2° culture, 3° inoculation.

1° *Examen direct*. La piqûre au doigt, dans les conditions définies précédemment peut suffire à ce mode d'examen; dans certains cas (fièvre récurrente), on peut procéder à un examen de sang frais, en général il faut fixer et colorer suivant la technique bactériologique (colorants basiques, Gram, etc.).

2° *Culture* et 3° *inoculation*. — L'asepsie et surtout la quantité du sang obtenu par simple piqûre sont insuffisantes; il faut alors chercher aseptiquement une plus grande quantité de sang; on s'adresse alors à la veine : pour cela le bras du malade est préparé comme pour une saignée (com-

pression, asepsie, etc.) ; dès que la veine est assez apparente, on la ponctionne en sens contraire du courant sanguin, soit 1° avec une aiguille fine munie d'un tube en caoutchouc se déversant dans un ballon contenant un milieu de culture approprié (bouillon, sérum, gélose, gélose sanglante suivant les cas) ; on laisse alors couler 18 à 20 centimètres cubes de sang ; soit 2° avec une seringue de Roux de 10 à 20 centimètres cubes et stérilisée au préalable.

L'inoculation se pratiquera avec la seringue directement ; il faut naturellement choisir et l'animal réagissant le mieux, et le lieu d'inoculation favorable.

Selon Macé, la liste des espèces trouvées dans le sang est la suivante :

Staphylocoque blanc ; *staphylocoque* doré ; *streptocoque* ; *pneumocoque*, *gonocoque*, *bacilles* de la *lèpre* (Hansen), de la *peste* (Yersin-Kitasato), de la *fièvre typhoïde* (Eberth), du *colon* (Eischerisch), de *l'influenza* (Pfeiffer), de la *tuberculose* (Koch), du *charbon*, de la *morve pyocyanique*, *diphtérique* (Klebs-Löffler) ; en outre les *spirilles* (Obermeier), le *vibrion septique*, le *tétragène* et le *pneumobacille*.

Nous étudierons seulement les principaux.

Spirilles d'Obermeier (*fièvre récurrente*). — Le microbe pathogène de la *fièvre récurrente* découvert par Obermeier, est un spirille comprenant 10 à 20 spires de rayon sensiblement égal, et long de 15 à 40 μ, à extrémités effilées, larges de 1 μ.

Il faut en faire la recherche aussitôt avant la crise, pendant, ou très peu après, car le spirille disparaît rapidement et on ne retrouve entre les accès que de petits corpuscules réfringents, considérés généralement comme des spores.

Examiné dans le sang frais, le spirille est doué de mouvements rapides, hélicoïdaux autour de son axe longitudinal ; ces mouvements lui permettent de se déplacer dans le sang ; cette mobilité se conserve plusieurs jours dans les préparations de sérum sanguin, mais disparaît par addition de glycérine.

La recherche dans le sang sec se fait avec un réactif basique ; la technique suivante de Macé donne de bons résultats :

Fixation à 75° ; laver avec solution acide citrique à 0,5 p. 100 ; neutraliser avec des vapeurs d'ammoniaque ; colorer au violet de gentiane.

Le charbon, d'abord localisé à une plaie souvent infime dans laquelle on le retrouve difficilement, se généralise rapidement dans le sang ; on peut donc tenter les trois modes de recherche ; en général, le sang sec suffit, avec la méthode de Gram comme coloration de choix.

La bactéridie charbonneuse apparaît alors dans le sang comme un bâtonnet long de 5 à 20 μ large de 1 à 2 μ, 5.

Examinés à un fort grossissement, les bâtonnets semblent segmentés d'une manière très nette en petits articles de 1 μ, 5 à 3 μ de long.

La tuberculose. — Le bacille de Koch apparaît rarement dans le sang (Strauss n'a pu pu le déce-

ler dans le sang veineux), et sa présence détermine la bacillémie, dont l'origine est une tuberculose artérielle ou lymphatique ou une bacillose miliaire aiguë.

Le méthode de choix sera le Ziehl appliqué dans les mêmes conditions que pour les crachats. Mais il est encore préférable de faire des cultures et des inoculations en se conformant aux procédés des ouvrages de bactériologie.

La morve. — La présence du bacille a été signalée par Von Jacksch dans le sang ; il faut alors utiliser le procédé Löffler (1).

La grippe. — Jamais Pfeiffer n'a pu retrouver son bacille dans le sang. Canon l'aurait cultivé ; de même Bruschettini en partant du sang veineux ; enfin Borchardt l'a coloré 6 fois sur 11 par simple piqûre au doigt et Meunier l'a isolé 4 fois du sang veineux.

On sait que la coloration est assez difficile et doit être prolongée ; il ne prend pas le Gram.

Pneumonie et pneumococcie. — La seule méthode pratique pour la recherche du pneumocoque dans le sang est la culture ; une vingtaine de centimètres cubes de sang sont nécessaires pour un ballon du milieu favorable, en particulier la gélose sanglante de Besançon et Griffon. De nombreux observateurs ont signalé la présence du diplocoque encapsulé dans le sang. Sa valeur diagnostique est indiscutable ; quant à sa valeur

(1) Récemment Gabrielidès et Remlinger l'ont cultivé en partant du sang.

pronostique, elle est la source de discussions à l'heure actuelle : les uns avec Kohn en font un signe d'extrême gravité ; les autres, en majorité, le considèrent comme un symptôme banal. Baduel, se basant sur de nombreuses recherches, y voit un fait ordinaire des affections pneumococciques ; il pense que le diplocoque passe facilement dans le sang. surtout s'il trouve dans un appareil des conditions favorables à son développement; sa présence dans le sang peut n'occasionner aucun retentissement d'ordre général.

Fièvre typhoïde. — Jusqu'à ces derniers temps on considérait comme peu fréquente la présence du bacille d'Eberth dans le sang ; et encore cette présence était considérée comme d'un grave pronostic. Wyssokowitch injecte chez le lapin une culture pure intra-veineuse : il sacrifie l'animal dix-huit heures après et ne peut déceler le bacille dans le sang. Cependant Schottmuller réussit dans 40 cas positifs sur 50 par culture, de même Castellain 12 fois sur 14. Ce même auteur a même trouvé des bacilles alors que la séro-réaction était encore négative. Enfin Busquet trouve un résultat positif dans $\frac{1}{6}$ des cas d'abord, puis dans 43 sur 43 au premier deuxième et troisième septenaire. Enfin Courmont a toujours réussi en s'y prenant à temps, c'est-à-dire avant le vingt-troisième jour; il emploie la culture avec 2 à 4 centimètres cubes de sang pour 350 à 500 centimètres cubes de bouillon en ballon.

La lèpre peut se disséminer à la fois par voie

lymphatique et par voie sanguine ; on en rencontre assez fréquemment le bacille (Stephan, Strasbourg).

La coloration de choix est le Ziehl ; il résiste mieux que le bacille de Koch à une longue action de l'acide nitrique ; pour le distinguer du bacille de Koch, Baumgarten conseille la méthode suivante consistant, après coloration, à faire agir une solution telle que :

Alcool absolu.....	10 cent. cubes.
Acide nitrique..	1 cent. cube.

Seul le bacille de Hansen (lèpre) reste coloré.

La diphtérie. — Le passage dans la circulation du bacille de Löffler a été signalé.

Mais ce n'est pas une recherche pratique utile au diagnostic : au point de vue pronostic on le rencontre plus dans les cas graves et mortels que dans les autres cas.

Streptococcie et staphylococcie. — La présence des pyogènes dans le sang de ces affections a été maintes et maintes fois signalée ; pratiquement il est préférable d'utiliser la méthode de fixation d'abcès.

Coli-bacillémie. — La présence du bacille d'Escherich dans le sang a été notée dans le choléra, l'ictère grave, l'infection urinaire, etc.

Rhumatisme. — Achalme puis Thiroloix ont rapporté l'existence constante dans le sang des rhumatisants d'un bacille qui serait l'élément pathogène.

Blennorragie. — Unger, dans ses recherches du gonocoque dans le sang, recommande la culture comme méthode pratique ; on dilue 10 centimètres cubes dans un milieu convenable (milieu de Wertheim).

La peste. — Dans les cas graves, à forme septicémique l'affection provoque le passage, inconstant du reste, et souvent rapide du bacille ou plutôt du cocco-bacille.

Le pyocyanique peut déterminer (Charrin-Œttinger) une véritable infection générale, se rapprochant de l'expérimentation chez les animaux; le sang contient quelquefois des quantités considérables de bacilles.

CHAPITRE X

PLASMA SANGUIN.

De même que pour l'examen purement histologique du sang, il ne faut pour le plasma qu'une quantité infime de sang, celle que l'on obtient par la piqûre au doigt, l'étude du plasma se faisant avec le sang frais dans la lame cellule.

On sait que le sang normal abandonné à l'air se coagule au bout d'un certain temps variant de douze à quinze minutes. Ce phénomène est dû à l'action du fibrinogène sur le fibrin-ferment ; il y a alors formation de fibrine insoluble.

Ce phénomène examiné au microscope ne présente rien de particulier dans le sang normal. Une telle préparation montrera les hématies en piles isolées au milieu de la mer plasmatique ; çà et là quelques rares leucocytes et des fibrilles fibrineuses isolées. La morphologie, la longueur, l'épaisseur de ces travées sont sensiblement constantes. Il est des processus pathologiques où l'aspect de la préparation va changer, les globules rouges sont rassémblés en piles plus longues, se rejoignant çà et là, isolant ainsi de petits lacs plasmatiques dans lesquels les leucocytes sont généralement plus nombreux qu'à l'état normal; les hématoblastes sont unis en petites plaques qui souvent s'encadrent de cristaux; enfin les

fibrilles fibrineuses, normalement libres, isolées, forment maintenant un réseau qui divise la surface des lacs.

Cet aspect nouveau représente le *sang phlegmasique* (Hayem).

L'ensemble des caractères d'un tel sang est le suivant :

La coagulation est retardée. De douze à quinze minutes, elle passe vingt à vingt-cinq et au delà.

La fibrine est augmentée.

Le nombre des éléments blancs du sang est augmenté.

L'augmentation de fibrine est donc corrélative, au moins dans certains cas, à la leucocytose et, symptomatique des états infectieux, va permettre des diagnostics différentiels.

Si en effet on examine à ce point de vue le sang d'un pneumonique et que nous le comparions à celui d'un blennorragique ou même d'un bronchitique un peu grippé, nous observerons les différences suivantes :

Dans le premier cas, le réticulum apparaît beaucoup plus tard, il représentera le *type phlegmasique franc* ; il est constitué par des travées épaisses, nombreuses, s'entrecroisant en tous sens et très rapprochées les unes des autres. Les piles de globules sont plus longues, limitent de grands lacs ; enfin la dilution au $\frac{1}{100}$ dans le sérum artificiel (comme pour une numération) laisse voir nettement les hématoblastes entourés de petites concrétions formées par leur exsudat visqueux.

Ce type phlegmasique franc est réalisé dans la pneumonie aiguë, le rhumatisme aigu; nous l'avons nettement perçu dans un cas de pyohémie streptococcique; on l'a signalé aussi dans la goutte aiguë, la pleurésie aiguë, le phlegmon.

Le deuxième cas : *type phlegmasique atténué* se différencie du premier par les points suivants :

Peu ou point de retard de coagulation. — Réticulum à fibres épaisses et peu nombreuses ou quelquefois délicates et longues donnant l'aspect d'aiguilles à tricoter emmêlées; les piles de globules ont plus de tendance à se joindre et à limiter des espaces plasmatiques restreints ; ce type est surtout réalisé dans la *blennorragie*, la *bronchite aiguë* (surtout au début du stade de coction), la *pneumonie caséeuse*, l'*érysipèle*, la *diphtérie*, la *rougeole* bronchitique (phase éruptive), la *pleurésie*, la *grippe*, la *méningite tuberculeuse*, la *néphrite aiguë*, la *scarlatine*.

Enfin parmi les maladies infectieuses, il en est qui ne présentent pas cette hyperfibrinose ; tel est le cas de la *fièvre typhoïde*, qui déjà se distingue d'autre états infectieux par son hypoleucocytose. Avec elle il faut noter la *malaria*, la *granulie*, la *chlorose fébrile*, l'*anémie pernicieuse* et enfin la *pneumonie typhoïde*.

Cette réaction de « fibrinose » est liée plus à la modalité d'évolution du processus morbide qu'à sa cause puisque dans les trois cas différents: hyperfibrinose intense, moyenne, fibrinose normale rentrent les pneumonies typhoïde aiguë, chronique.

Au point de vue du diagnostic, cette recherche ne donne pas de résultats bien précis, malgré qu'ils soient constants ; car il s'agit là d'une appréciation toujours relative. Au point de vue pronostic, l'apparition d'un réseau fibrineux intense survenant dans le troisième groupe permet d'affirmer une complication prochaine.

Le tableau suivant, d'après la division de Parmentier, bien qu'un peu schématique, résume sensiblement les résultats de l'examen du plasma.

Tableau résumé de l'hémo-diagnostic (d'après Parmentier).

Type phlegmasique franc.	Leucocytes très nombreux, surtout si l'exsudat est purulent.
Type phlegmasique atténué, grosses fibrilles moins nombreuses.	Inflammations aiguës, exsudatives des organes membraneux (pleurésie, péritonite, méningite, péricardite, vaginite, urétrite).
Type phlegmasique atténué à fibrilles fines et nombreuses.	Inflammations parenchymateuses (hépatite, néphrite, etc.). Inflammations symptomatiques; néoplasies cancéreuses ou spécifiques. Suppurations chroniques. Fièvre typhoïde avec entérite.
Type phlegmasique à gros amas d'hématoblastes.	Défervescence des maladies phlegmasiques, au moment de la crise hématique (pneumonie, rhumatisme aigu).
Type phlegmasique atténué, moins d'hématoblastes.	Réticulum fin et incomplet au voisinage des amas. Piles petites et irrégulières (période avancée de bacillose, cancer, métrorragie puerpuérale).
Type phlegmasique atténué. Peu ou pas d'hématoblastes, réticul. insignifiant, piles petites, comprenant quelques éléments, hématies éparses.	Anémies intenses ou extrêmes avec cachexie avancée ou légère inflammation.
Type sans augmentation de fibrine.	1) Maladies fébriles, non phlegmasiques. Fièvre typhoïde, malaria, fièvres éruptives, pneumonie typhoïde. 2) Aglobulies, chlorose, anémie pernicieuse progressive. 3) Leucémie avec augmentation considérable des leucocytes.

CHAPITRE XI

ÉTUDE DU CAILLOT ET DU SÉRUM.

I. Coagulation.

Pour étudier le caillot et le sérum à l'état normal, et leurs modifications pathologiques, on recueille le sang dans une petite éprouvette (du modèle de celle de l'hématimètre Hayem).

On obtient le sang soit par piqûre (il faut alors favoriser son écoulement par compression pour obtenir une quantité suffisante, 1 à 2 centimètres cubes), soit par ponction d'une veine avec une seringue ou une aiguille (Voy. p. 186).

On abandonne le sang à lui-même, immobile; on peut alors constater normalement la formation d'une mince pellicule, mate, s'étendant bientôt sur toute la surface libre après quatre à cinq minutes en moyenne ; l'aspect du sang examiné à la lumière réfléchie se modifie, il apparaît un peu visqueux contre les parois ; entre la dixième et la vingtième minute qui suivent sa sortie hors de l'organisme (en moyenne seize minutes) le sang se transforme en une masse gélatinoïde, adhérente aux parois, assez consistante pour que l'on puisse retourner l'éprouvette sans crainte de la laisser se détacher; ce phénomène est appelé la *coagulation*.

Peu après, de cette masse semi-solide, sourd peu à peu un liquide jaunâtre, transparent; la surface libre de plane devient excavée en godet; la transsudation du liquide ou *sérum* continue peu à peu pour être complète en seize à vingt heures. La masse centrale devient de plus en plus résistante, c'est le *caillot*; il est formé de la fibrine coagulée englobant tous les éléments figurés; le *sérum* comprend toute la partie liquide de sang.

Quantitativement il y a volume égal de caillot et de sérum.

Le *degré de coagubilité* du sang est mesuré par le temps qui s'écoule entre la sortie du sang des vaisseaux et la prise en masse; ce degré, constant à l'état normal, subit de très légères variations physiologiques.

Pathologiquement la coagulation peut être plus rapide, ce qui est le cas des grandes *anémies post-hémorragiques*, de l'*intoxication oxycarbonée*, l'*inanition*, *troubles graves de la nutrition*.

Elle peut être plus lente; il arrive alors que les éléments les plus lourds, les hématies tombent au fond, entraînant quelques leucocytes; lorsque le retard est prolongé, la coagulation n'emprisonne que quelques cellules blanches; ce retard est relativement faible dans certaines pyrexies (*pneumonie*, *typhoïde*, *appendicite*, etc.,) les globules rouges ont eu le temps de se séparer des blancs, (ceux-ci englobés dans la fibrine constituent la couenne fébrile des anciens); il est plus marqué dans l'*anémie splénique*, *ictère catarrhal*; il est enfin exagéré dans l'*hémophilie*

et la *maladie de Werlhoff*; le retard peut alors atteindre huit et dix heures (1).

Les proportions du caillot par rapport au sérum se modifient; le caillot diminuant avec les anémies (paroligocythémie); augmentant lorsque le caillot ne se rétracte pas.

II. Caillot.

Le caillot n'est autre que la fibrine coagulée après avoir emprisonné les éléments figurés; sa forme dépend de celle de l'éprouvette ou en général du vase qui contenait le sang.

Sa couleur est plus claire à la partie supérieure qu'à l'inférieure.

La modification la plus intéressante du caillot est sa redissolution précoce et rapide plus ou moins complète; ce dernier cas se présente dans les *infections graves* où le caillot n'a pas de consistance et se résout en grumeaux par agitation. Lorsque la redissolution est complète, et c'est le cas de l'*hémoglobinurie*, l'*ictère grave*, le sérum est généralement laqué.

Le caillot peut ou non être rétractile; lorsqu'il ne l'est pas, il y a deux cas à considérer : 1° Les hématoblastes sont très rares, 2° leur nombre est normal. 1° c'est le cas des *cachexies longues*, du *purpura hémorragique*, de l'*anémie pernicieuse progressive*; 2° c'est le cas des *sangs phlegma-*

(1) On réalise aisément les retards par injection de peptones (Gley), d'extraits de sangsue (Gley, Camus, etc.).

siques (pneumonie, diphtérie, urémie, pleuro-pneumonie, etc.; intoxications diphtérique et pneumonique).

III. Sérum.

Lorsque la séparation du caillot et du sérum s'est complètement accomplie, on décante ce dernier que l'on peut examiner à part; c'est un liquide transparent, légèrement fluorescent, physiologiquement lactescent (nourrisson, nourrices, digestions, etc.).

La lactescence pathologique est le fait de la présence de granulations albuminoïdes (*néphrite aiguë*, *typhoïde*) [Castaigne]; quelquefois elle est signalée chez les *brightiques*. Sa coloration est diminuée dans les *anémies*, modifiée par la présence de méthémoglobine, et surtout lorsqu'il est *laqué*, c'est-à-dire qu'il contient en dissolution de l'hémoglobine; cette dissolution peut être primitive, apparaître *d'emblée* lorsque le sérum transsude, ou être secondaire, par dissolution de l'hémoglobine du caillot; le sérum laqué appartient aux *infections graves* (palustre, ictère grave, etc.), ou aux *intoxications*, en particulier aux poisons du sang; l'hémoglobinurie paroxystique n'a pas le sérum laqué alors que l'urine contient l'hémoglobine en dissolution.

La coloration jaune verdâtre du sérum se rencontre dans les *ictères*; on peut même déceler l'urobiline (processus fébriles avec action sur glande biliaire), la bilirubine (réaction de gmelin), des pigments modifiés (ne réagissent pas au gmelin).

CHAPITRE XII

CYTOLOGIE.

La *cytologie* ou étude des cellules, et dans ce cas particulier étude des cellules blanches originaires du sang, se rattache intimement à l'hématologie à qui elle a d'ailleurs emprunté la technique.

Dans sa conception actuelle, la cytologie, qui date de deux années à peine (1), est l'étude des cellules que contiennent les liquides pathologiques; son application pratique, le cyto-diagnostic, consiste à tirer parti de leurs variétés, leur nombre pour aider au diagnostic ou même pour en être l'élément principal comme dans certaines pleurésies ou méningites.

Lorsque l'organisme réagit contre une infection, nous avons vu qu'il fait appel aux organes leucopoiétiques, afin de déterminer chez eux une suractivité qui se traduit par un appel leucocytaire plus ou moins considérable dans le sang. Cet appel, suivant l'étiologie du processus infectieux, provoque l'augmentation d'une des variétés de leucocytes.

Si, du domaine des infections générales, on passe à celui de l'inflammation locale, il y aura

(1) Widal et Ravaut, 30 juin 1900.

de même un appel leucocytaire, et de même aussi que dans le sang cet appel se spécialisera. Les suppurations locales en sont un exemple frappant : l'examen cytologique du pus décèle la présence de nombreux polynucléaires plus ou moins intacts, en raison de la lutte qu'ils mènent contre les agents bactériens.

Lorsque l'inflammation, non suppurée encore, se localisera dans un tissu séreux, elle déterminera une exsudation; la réaction leucocytique sera aisément décelée par l'examen des cellules du liquide de l'exsudat.

La variété dominante, sa proportion, son chiffre absolu seront les éléments du cyto-diagnostic.

I. Technique.

Quelle que soit la nature du liquide exsudé, la technique de la récolte de ce liquide sera dans ses grandes lignes, sensiblement la même. Supposons qu'il s'agisse d'une pleurésie.

La quantité minima de liquide est de 2 à 4 centimètres cubes; on procédera à son extraction par une ponction exploratrice; celle même que le clinicien pratique pour assurer le diagnostic positif d'épanchement pleural; une seringue de Roux, stérilisée de 10 à 20 centimètres cubes, est un moyen de choix.

S'il s'agit d'un examen extemporané, il est bon de procéder immédiatement à la défibrination du liquide; pour cela on utilise un flacon à parois

résistantes, bouché à l'émeri, dans lequel sont des perles de verre ou de porcelaine du diamètre d'un petit pois environ; on y introduit le liquide de l'exsudat et on agite pendant quelques instants jusqu'à ce qu'un coagulum se soit formé; la fibrine forme alors une masse viqueuse qui peut être enlevée rapidement; il ne reste donc plus que le sérum trouble parce qu'il contient des éléments figurés.

Si l'examen n'est pas immédiat ou que l'on n'ait pas à sa disposition des perles ou un microscope, il faut, soit conserver le liquide dans la seringue, soit, ce qui est préférable, stériliser un tube à essai et le remplir; la coagulation se fait au bout d'un certain temps dans les mêmes conditions que celle du sang; la masse fibrineuse va englober tous les éléments dans ses mailles, et laisser le sérum clair mais dépourvu de cellules; lorsqu'on procédera à l'examen, et on doit attendre le moins longtemps possible (ne pas dépasser trente-six à quarante-huit heures), il faudra mettre en liberté les éléments figurés; on agit alors comme précédemment avec des perles dans un flacon ou un tube de verre résistant; la masse fibrineuse se dissocie et les éléments sont épars dans le liquide; à l'aide d'un fil de platine, on retire les filaments du coagulum ou bien on décante immédiatement en évitant avec soin de laisser passer la fibrine qui tend à adhérer aux parois.

Quel que soit le moment de l'examen, on est donc en présence d'un liquide ne contenant en suspension que des éléments figurés.

Deux cas se présentent, selon que l'on possède plus ou moins de liquide et que les éléments sont plus ou moins nombreux.

Dans le premier cas, on centrifuge avec un tube à essai ordinaire ; les éléments plus lourds que le sérum, sont rejetés au fond du tube ; si même le liquide présente un trouble marqué, il est plus simple et plus rapide de procéder directement à l'examen en étalant une goutte sur une lame avec une pipette ou une anse.

Le choix de la centrifugeuse est peu important ; autant que possible la vitesse doit être constante et suffisante pour que le sérum surnageant soit absolument limpide ; une centrifugation prolongée est sans inconvénients, elle est même nécessaire lorsque le liquide est pauvre en éléments figurés. Dans le second cas réalisé par le liquide céphalo-rachidien, le liquide se coagule très rarement et sa quantité peut être infime ; étant donnée la largeur de base d'un tube à essai, le culot obtenu sera minime et difficile à obtenir ; il faut alors mettre le liquide dans des ampoules de verre de 1 à 3 centimètres, analogues aux ampoules de cacodylate, d'arrhénal, etc. Cette opération se fait très simplement, soit par la chaleur : on chauffe l'ampoule et le liquide est aspiré par condensation de l'air dans l'ampoule qu'on refroidit, soit par le vide avec le procédé suivant : on réalise le vide par trompe à eau dans un cristallisoir dont le couvercle est luté par un corps gras ; les ampoules sont placées au préalable dans le cristallisoir, leur extrémité inférieure

ouverte trempant dans le liquide; le couvercle est luté sur le cristallisoir, on fait alors le vide; l'air des ampoules sort en barbotant dans le liquide; lorsqu'on rétablit la pression atmosphérique, le liquide monte dans les ampoules qu'il remplit : on centrifuge alors comme précédemment en ayant soin d'introduire les ampoules dans des tubes de verre fort. Widal et ses élèves utilisent de simples tubes à essai étirés par la chaleur.

Lorsque la centrifugation est finie, il faut éliminer le liquide surnageant; pour cela, on décante rapidement en versant *en une seule fois* le sérum; il reste généralement un peu de liquide qui permettra de délayer le culot et d'en faire une émulsion; s'il s'agit d'une ampoule, on casse l'extrémité de l'ampoule sur une lame, les premières gouttes qui tombent contiennent tous les éléments figurés. On étale sur la lame dans les mêmes conditions que pour un frottis ; on procède alors à la fixation et à la coloration.

Toutes les méthodes que nous avons exposées pour l'examen du sang peuvent être utilisées en cytologie; de même que dans le sang et pour mettre en évidence des particularités intéressantes, il est bon de faire plusieurs lames que l'on traite différemment.

Pour obtenir un résultat rapide, clinique, la méthode que nous avons décrite plus haut peut être employée; nous la résumons brièvement.

Fixation par passage à la flamme de Bunsen jusqu'à ce que la lame, appliquée sur la main soit à peine supportable — laisser refroidir. Colorer à froid

pendant une minute par une solution alcoolique d'éosine à 0,25 pour 100 (alcool à 65°); laver, colorer par l'hématoxyline Renaut ou Delafield pendant trois minutes et au delà.

Il sera bon aussi de faire une coloration au triacide (fixation par chaleur 110°) et avec un colorant métachromatique comme le thionine.

Indications du cyto-diagnostic. — Le cyto-diagnostic s'applique aux liquides *pleural*, *céphalo-rachidien*, *articulaire*, *vaginal*, *péricardique* et *ascitique*.

Nous étudierons les indications du cyto-diagnostic dans cet ordre, bien qu'il paraisse peut-être illogique; c'est qu'il permet de rapprocher dès le début, l'étude des deux cyto-diagnostics les plus connus.

II. Cyto-diagnostic des épanchements pleuraux séro-fibrineux.

Le cyto-diagnostic ne s'applique qu'aux liquides pleurétiques citrins ou faiblement hémorragiques, l'examen des liquides purulents relevant de la bactériologie. L'étiologie générale des pleurésies nous apprend à distinguer, d'une part, les épanchements *tuberculeux* (1), et, d'autre part, ceux qui ne le sont pas. Parmi ces derniers, les uns appartiennent au groupe des inflammations streptococciques, staphylococcique, pneumococ-

(1) Ravaut, *thèse* de Paris.

cique, etc.; les autres sont d'origine mécanique, (cardiaques, compressions, brightiques, etc.).

I. *Pleurésie tuberculeuse primitive.* — Lors de leur première communication, MM. Widal et Ravaut avaient, sur dix-sept observations de pleurésie primitive, constaté la présence presque exclusive de *lymphocytes*, sans placards endotheliaux, avec une proportion, dans le cas le plus typique, de 10 monos et de 1 à 2 polys contre 100 lymphocytes; un certain nombre d'hématies apparaissent dans la préparation (1).

Les observations suivantes ne firent que confirmer cette constance dans tous les cas où, cliniquement, se diagnostiquait une pleurésie tuberculeuse ou mieux une *pleuro-tuberculose primitive.*

II. *Pleurésie tuberculeuse secondaire.* — Par pleurésie tuberculeuse secondaire, expression inexacte au pied de la lettre, nous entendons à la pleurésie précédente, survenant alors que rien de bacillaire n'est décelé (ancienne pleurésie *à frigore*), opposer la pleurésie survenant chez des tuberculeux avérés, à une période avancée de caséification pulmonaire, à laquelle nous joindrons l'épanchement des hydrothorax tuberculeux, bien que son origine ne relève pas tout à fait du même processus.

Sur les huit premiers cas de Widal, sept ne

(1) On ne considère la pleurésie comme hémorragique que si le liquide contient plusieurs milliers d'hématies par millimètre cube ; ces éléments existent toujours en petit nombre dans les pleurésies séro-fibrineuses.

comprennent que de rares éléments figurés : peu de lymphocytes, peu de globules rouges; beaucoup de *polynucléaires* vieillis, déformés, vacuolaires, à noyau très divisé; quelques-uns ont des granulations graisseuses aisément décelables par l'acide osmique (Ravaut).

III. *Pleurésies mécaniques* (*transsudatives*) *aseptiques*. — Ces épanchements sont caractérisés essentiellement par la présence de placards de cellules *endothéliales*, réunies par lambeaux, comme arrachées de la plèvre, et sans limites apparentes. Ce sont là les éléments cytologiques fondamentaux des pleurésies aseptiques; les autres éléments ne sont que des comparses dont la valeur diagnostique est peu intéressante : ce sont en général de grands mononucléaires.

Lorsqu'une pleurésie survient dans un organisme avec hypertension artérielle (brightiques, cardiaques) les cellules endothéliales constituent une quasi-certitude de diagnostic des pleurésies mécaniques, quels que soient les autres éléments.

IV. *Pleurésies infectieuses aiguës non tuberculeuses*. (Staphylo-strepto-pneumocoque). — Des globules rouges, quelques rares lymphocytes, *de très nombreux polynucléaires*, des mononucléaires macrophages, véritables cellules géantes, quelques cellules endothéliales séparées les unes des autres ; tel est l'aspect d'une préparation cytologique des épanchements de cette nature.

V. *Eosinophilie des épanchements*. — Dans plusieurs cas inexpliqués encore, relevant proba-

blement du type précédent, Widal et Ravaut ont trouvé une *éosinophilie* manifeste, présentant cette particularité qu'il s'agissait de grands *mononucléaires* éosinophiles (un cas de 37 p. 100); cette éosinophilie ne se retrouvait pas dans le sang; enfin ces cas appartenaient à des origines différentes (Syphilis, typhoïde, hépato-splénomégalie?)

VI. *Pleurésie cancéreuse.* — On est en présence d'une pleurésie cancéreuse si :

1° Le liquide hémorragique, est laqué d'emblée (Bard-Milian).

2° Le liquide, non hémorragique, présente des cellules cancéreuses classiques (grandes cellules mononucléées, vacuolées, avec noyau comprenant des figures de caryokinèse). Cette recherche était déjà connue avant Widal et avait été étudiée par Lancereaux, Ehrlich, Quincque.

VII. *Hémothorax.* — L'étude de l'hémothorax comprend deux parties :

1° Recherche journalière du nombre absolu d'hématies, et partant établir une courbe d'évolution.

2° Examen des variétés leucocytaires.

L'augmentation ou la diminution du nombre absolu d'hématies est l'indice d'une augmentation ou diminution concomitante de l'épanchement. La cause de l'infection et ses complications possibles se décèleront à l'aide du taux des variétés leucocytaires; il y a généralement plus de formes monolobées que de polylobées; l'inversion de cette formule et surtout la

persistance de cette inversion sont l'indice de complications, telles que la suppuration surtout si le nombre des polys s'exagère.

VIII. *Pleurésie rhumatismale* (1). — Le rhumatisme s'attaque aux séreuses; l'épanchement rhumatismal de la plèvre est caractérisé par deux formes cytologiques : *a*) Polynucléose nette *b*) cellules endothéliales et hématies prédominantes, quelques leucocytes seulement.

III. Cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien.

Le *liquide céphalo-rachidien* que l'on retire par ponction lombaire n'est pas absolument assimilable à un exsudat pathologique pleural, puisqu'il existe à l'état normal. Mais dans les inflammations aiguës ou chroniques des centres nerveux, et en particulier des méninges, il présente des modifications pathologiques sous la forme de cellules blanches qui apparaissent en plus ou moins grand nombre. Normalement en effet, le liquide céphalo-rachidien, est « limpide comme de l'eau de roche » et absolument dépourvu de cellules.

Il arrive cependant, lors d'un examen, que l'on peut trouver des hématies chez un individu normal; c'est qu'en pratiquant la ponction quelques gouttelettes de sang appartenant aux tissus

(1) Castaigne et Rathery, 11 janv. 1902.

que l'aiguille a traversés se sont mélangées au liquide. C'est pourquoi il ne faut recueillir les premières gouttes que si le liquide est absolument incolore; ce serait précisément là un inconvénient grave si l'on employait les seringues pour attirer le liquide. En général on se sert d'une aiguille; lorsque la pression est forte le liquide sort immédiatement avec une certaine trajectoire, ou alors goutte à goutte. Lorsqu'on est certain d'avoir pénétré dans le sac arachnoïdien et que le liquide ne s'écoule pas, il est bon d'adapter une seringue et d'aspirer pour éliminer les obstacles; dès que le liquide apparaît on se borne à le recueillir directement dans un tube à essai ordinaire ou effilé, *stérilisé*. Si limpide qu'apparaisse le liquide, il faut toujours centrifuger, d'autant plus vite et plus longtemps qu'il semble dépourvu d'éléments figurés.

Lorsque le liquide apparaît coloré en jaune brun, il est intéressant d'en faire la spectroscopie qui permet de reconnaître la présence de pigments biliaires ou autres fréquemment modifiés.

I. *Méningite tuberculeuse.* — De même que dans la pleurésie, il y a *lymphocytose*; mais dans la méningite cette réaction est moins pure que dans la pleurésie ; il y a une majorité de lymphocytes les autres éléments étant constitués par des polynucléaires. Widal a cependant cité des cas dans lesquels la lymphocytose était presque absolue.

L'importance et la constance de cette réaction sont très appréciables, étant données les difficultés

cliniques qui nuisent à un diagnostic ferme entre les méningites tuberculeuses et les cérébro-spinales.

Ainsi Nicolas et Arloing (1) ont pu faire un diagnostic de méningite tuberculeuse, dans une méningite survenue au cours d'une pneumonie ; le diagnostic, fondé uniquement sur la cytologie, fut confirmé à l'autopsie.

On a signalé des méningites bien caractérisées cliniquement et que le cyto-diagnostic ne confirmait pas ; ces réactions, bien considérées ne font qu'affirmer la valeur des notions fournies par la cytologie.

Si en effet on examine la *pleuro-tuberculose secondaire*, on constate que la lymphocytose tout en existant sans conteste par suite de la majorité relative des lymphocytes, a une tendance à se transformer en polynucléose, lorsqu'il existe des lésions caséeuses avancées; cette polynucléose est due surtout à une *infection secondaire* ; il en est de même dans la méningite et plus fréquemment peut-être, ce qui explique la relativité de la lymphocytose ; en face d'elle, la méningite cérébro-spinale aiguë se caractérise d'une manière absolue par de la polynucléose ; en sorte que, si le cyto-diagnostic différentiel des deux phlegmasies n'est pas absolu, du moins la présence de lymphocytes permettra d'éliminer la méningite cérébro-spinale.

II. *Méningites aiguës non tuberculeuses.* — Comme nous l'avons signalé pour faire antithèse

(1) *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 11 avril 1902.

avec la méningite tuberculeuse, le liquide céphalo-rachidien des méningites aiguës (Weichselbaum, staphylo-strepto, etc.) se caractérise par une *polynucléose nette au début*; car, la phase aiguë passée, les lymphocytes réapparaissent symptômes de terminaison de la phase de lutte.

III. *Cyto-diagnostic des maladies nerveuses chroniques.* — Widal et Ravaut ont complété leurs travaux cytologiques par la recherche des réactions du liquide céphalo-rachidien dans les maladies nerveuses.

Dans tous les cas de *paralysie générale progressive* non compliquée, et *de tabes* on constate une *lymphocytose franche*; 75 à 93 p. 100 (Sicart, Widal, Ravaut).

Dans la P. G. P, on rencontre aussi de grandes formes monolobées à noyau clair, types intermédiaires entre les cellules endothéliales et les grands monos hématiques.

Les conclusions de Nageotte et Babinski, basées sur un ensemble de 120 cas examinés, sont les suivantes :

« La lymphocytose dans le liquide céphalo-rachidien permet d'affirmer que l'on est en présence d'une lésion *matérielle* des centres nerveux et que cette lésion s'accompagne d'altérations méningées ».

Le résultat immédiat de cette conclusion est la facilité du diagnostic des névroses en face des lésions organiques.

De même, dans les cas où il n'y a pas de lésions méningées, les cellules feront défaut (hémiplégie,

alcoolisme, etc.) ce qui, concurremment aux névroses, permet d'éliminer les psychoses ; d'où le diagnostic intéressant entre les démences paranoïdes, par exemple et la P. G. P.

Pour la même raison les névrites périphériques seront diagnostiquées par le défaut de cellules.

Dans le même ordre d'idées le *zona* d'origine centrale pourra se diagnostiquer du zona périphérique, mais le nombre d'observations encore insuffisant ne permet pas de fermes conclusions à ce sujet.

M. Widal a recherché récemment, les modifications cytologiques du liquide céphalo-rachidien accompagnant la *syphilis*.

Il cite les cas intéressants de dix spécifiques anciens absolument certains ne présentant au moment de l'examen pas de symptômes généraux ou nerveux. Etant donnée l'importance de la spécifité dans l'origine du tabes, il en déduit que l'examen du liquide doit être fait chez les vieux syphilitiques, et que la présence de lymphocytes doit attirer l'attention du clinicien sur les symptômes nerveux peu apparents et qu'il faut alors rechercher.

IV. *Le cyto-diagnostic du liquide* C. R. *en chirurgie.* — Le liquide céphalo-rachidien retiré après une fracture du crâne est, selon Tuffier et Milian, rosé ; ce n'est d'ailleurs pas là une réaction pathognomonique, car on la rencontre dans de simples contusions et même dans des hémorragies spontanées des centres.

Lorsqu'on résume l'étude du cyto-diagnostic

du liquide céphalo-rachidien les principaux faits suivants se dégagent:

Si l'examen est fait au début d'une méningite, la présence de lymphocytes nombreux, même s'ils ne sont pas en majorité absolue, est en rapport avec une méningite tuberculeuse. Plus tard, selon que l'on aura majorité franche de lymphos ou de polys on conclura à une méningite tuberculeuse ou non.

En cas de diagnostic douteux entre des lésions organiques à réaction méningée et des névroses ou des psychoses, l'absence d'éléments est en faveur de ces dernières.

IV. Cyto-diagnostic des hydrocèles.

Les *Hydrocèles*, ou épanchements de la vaginale, ont été étudiées par Widal, Ravaut, Tuffier, Milian peu après le début des études cytologiques, les principales conclusions de leurs recherches sont les suivantes:

L'*hydrocèle essentielle* ou bien ne comprend aucun élément figuré, ou bien ne renferme que des cellules endothéliales en placards ; pas de leucocytes. De plus il y a constamment des spermatozoïdes (Barjon et Cade).

L'*hydrocèle symptomatique* se caractérise par une polynucléose, si l'origine est blennorragique, une lymphocytose si elle est tuberculeuse. Julliard dans sa thèse (1) a complété ces conclusions que nous résumerons brièvement ainsi :

(1) Genève 1901.

Endothéliums isolés ou en placards.....	H. chronique essentielle.
Formule lympho-polynucléaire.....	H. enkystée du cordon.
Polynucléose nette.....	H. aiguë blennorragique.
Lymphoc., polys, cellules endoth., hémat. altérées..	Hydro-h. chronique.
Lymphocytose nette.....	H. tuberculeuse.
Eosinophilie.....	H. franchement infectieuse.

V. Cytologie des épanchements articulaires.

Le cyto-diagnostic est de moins en moins précis et par conséquent suspect.

Les hydarthroses d'origine *rhumatismale* ou *blennorragique aiguë* sont constituées par un liquide sirupeux, visqueux qu'il faut longtemps centrifuger ; les éléments figurés sont en général constitués par des *polynucléaires*.

Les épanchements d'origine *tuberculeuse* contiennent dans les cas aigus des *polynucléaires*, dans les cas chroniques, surtout s'ils sont fréquemment ponctionnés, des *lymphocytes*.

Les épanchements d'origine *mécanique* (phlébite), contiennent surtout des endothéliums; mais l'influence d'une irritation extérieure locale se manifeste par l'apparition de lymphocytes (Charles Juilliard).

L'hydarthrose *tabétique* (arthropathie) renferme quelques lymphocytes et quelques grands éléments mononucléés (Widal, Ravaut).

Les épanchements *traumatiques* et l'*hygroma*

prérotulien ont même formule : hématies et cellules endothéliales ; puis, après un certain nombre de ponctions, lymphocytes et polynucléaires nombreux (Juilliard).

VI. Cytologie des épanchements péricardiques.

Le nombre très restreint d'observations de péricardites ponctionnées ne permet pas beaucoup de conclusions ; toutefois les quelques cas étudiés font rentrer les épanchements péricardiques dans la loi commune : péricardite tuberculeuse (cas de Rendu), nombreux *lymphocytes* ; péricardite brightique (Dopter-Tanton), lymphocytose marquée avec *nombreuses cellules endothéliales*.

VII. Cytologie des épanchements péritonéaux.

Malgré de nombreux examens, rien de précis n'a pu être déduit de la cytologie des épanchements ascitiques.

Seuls, Tuffier et Milian ont diagnostiqué le kyste de l'ovaire d'avec la péritonite tuberculeuse, celle-ci contenant des lymphocytes, l'autre des cellules vacuolées et des éléments à cils vibratiles.

CHAPITRE XIII

INDEX HÉMATOPATHOLOGIQUE (1).

Alcoolisme. — 1) aigu = leucocytose polynucléaire ; 2) chronique, tendance à la leucopénie (13-20 Achard-Lœper).

Anémies. — Caractérisées par oligocythémie et diminution d'hémoglobine, facteurs indépendants l'un de l'autre. Différents degrés.

Chiffre normal N = 5 000 000 ; R = 5 000 000 ;
G = 1. Q. Hémogl. = 13,5 p. 100.

Anémie.

1er degré N = 3-4 000 000 ; R = 1-3 000 000 ;
G = 0,65-0,90. Q. Hémogl. = 10-12 p. 100.

2e degré N = 3-4 000 000 ; R = 2-3 000 000 ;
G = 0,30-0,80. Q. Hémogl. = 8-10 p. 100.

3e degré N = 800 000-3 000 000 ; R = 800 000-2 000 000 ;
G = 0,30-1. Q. Hémogl. = 4,5-7 p. 100.

4e degré N = 800 000 ; R = 800 000 ;
G = 0,88-1,70. Q. Hémogl. = 3-4 p. 100.

Division en anémie chlorotique, anémie infantile pseudo-leucémique, anémie pernicieuse, anémie symptomatique.

A) *Anémie chlorotique* (Voy. p. 223).

(1) Cet index est loin de contenir toutes les modifications sanguines : un volume y suffirait à peine : nous avons tenu à résumer les principales réactions utiles à la clinique courante.

B) *Anémie infantile pseudo-leucémique* (1). — Diminution du poids spécifique qui passe à 1 035-1 040. Diminution du nombre des hématies pouvant aller jusqu'à 1 500 000 → 800 000. Poïkylocytose. La valeur globulaire passe à 0,50-0,57.

Dans le sang frais les piles sont petites. Présence d'érythroblastes à noyau pâle déchiqueté sur ses bords, souvent divisé suivant divers types de caryokinèse.

Les leucocytes sont augmentés en général (17 000-80 000); cette augmentation porte surtout sur les lymphocytes.

C) *Anémie pernicieuse progressive.* — Soit symptomatique, soit idiopathique (?). Le caillot du sang abandonné à lui-même, ne laisse pas transsuder le sérum dans ce dernier cas (caillot non rétractile); dans le premier cas, au contraire, la formation du caillot est normale, de plus le sérum apparaît clair, transparent comme de l'eau. Les hématies dans les deux cas, tout en restant biconcaves, empruntent les formes les plus bizarres (cornues, raquette, poires, etc.); leurs dimensions sont variables; on trouve des hématies naines (3 à 6 μ) géantes (jusqu'à 16 μ), le diamètre moyen est augmenté; certaines d'entre elles ont une inversion complète des affinités colorantes, d'autres sont à peine colorées dans le sang frais (chlorocytes). Fréquemment dans l'anémie extrême apparaissent des granulations basophiles. Le poids spécifique est diminué (jusqu'à 1 026), la mobilité

(1) Ou lymphadénie splénique des nourrissons.

ou plutôt contractilité peut apparaître surtout dans les plus petites formes (pseudo-parasites des auteurs); la consistance diminue et ce fait explique la poïkylocytose, il en est de même de la résistance, les hématies perdant leur hémoglobine avec une extrême facilité; leur nombre peut aussi diminuer d'une façon considérable (jusque 150000); de même, il y a moins d'hémoglobine, mais cette modification est moins intense que l'oligocytémie; d'autre part le diamètre moyen est augmenté, aussi G est assez élevé et peut aller jusqu'à 1,70. En poids, la quantité d'hémoglobine peut tomber à 1,4 p. 100.

Les hématoblastes sont rares, descendent progressivement jusqu'à 26000; ils peuvent laisser exsuder une matière cristallisable qui les englobe en petits amas.

Les hématies nucléées sont fréquentes, en particulier les mégaloblastes, ce qui serait un signe pathognomonique de l'anémie pernicieuse progressive (Ehrlich).

Le nombre des leucocytes est normal ou abaissé; fréquemment ils présentent de la surcharge hémoglobique.

D) *Anémies symptomatiques.* — (Botriocéphale, cancéreuse, rachitique, saturnine, tuberculeuse, etc.), ces différentes anémies peuvent présenter toutes les modifications que nous avons signalées dans l'anémie pernicieuse, mais à un moindre degré et avec une moins grande constance; quelques unes se distinguent par quelques caractères particuliers :

1) *Anemie cancéreuse.* — Présence de microcytes achromatiques, d'érythroblastes, de pseudoparasites. Augmentation des leucocytes. Nombre normal ou peu diminué des hématoblastes, le caillot est rétractile.

2) *Anémie rachitique.* — Déformations; inégalité remarquable des hématies (Luzet). Leucocytose croissante, lorsque l'anémie est assez intense, apparition d'érythroblastes avec figures mitosiques; le nombre des éosinophiles est fréquemment augmenté.

3) *Anémie saturnine.* — Déformations globulaires. Augmentation du diamètre, de la consistance des hématies, présence de granulations basophiles.

4) *Anémie tuberculeuse.* — Précoce, s'accompagne d'aménorrhée; il y a anémie vraie : diminution concurrente du nombre des hématies et de l'hémoglobine; par suite G diminue (diagnostic chlorose).

Anesthésiques. — (Chloroforme, éther, A. C. E.) Polyglobulie transitoire.

Angines. — Leucocytose polynucléaire, plus intense dans l'angine herpétique (79-89) que dans l'angine pultacée (Lortat-Jacob); après la disparition de l'herpès, éosinophilie.

Angiocholites. — Leucocytose polynucléaire.

Appendicite. — Leucocytose polynucléaire franche (suppuration), permet le diagnostic avec affections abdominales kystiques.

Asthme essentiel bronchique, éosinophilie 8,70-14,7 p. 100 (Gabritschewsky); pour cet

auteur, l'asthme secondaire ne présenterait pas cette réaction.

Blennorragie. — Hyperleucocytose polynucléaire (60-78 p. 100) concomitante avec l'écoulement, présence très inconstante du gonocoque de Neisser dans le sang. Leucocytose faible $\leqq$10 000.

Bronchite. — Leucocytose polynucléaire.

Cancers. — Leucocytose probablement mononucléaire au début, puis très rapidement polynucléaire. En moyenne N^{GB} = 12-18 000 N. polys = 75-88 p. 100.

La leucocytose digestive ferait défaut dans le cancer stomacal.

La leucocytose néoplasique est plus intense dans les sarcomes que les épithéliomes.

Il y en général persistance ou augmentation des éosinophiles.

Le *cancer* marronné *du foie* comprend généralement une leucocytose notable et surtout constante (15 à 20 000 leucocytes).

Les conclusions de Mouisset et Tolot sur le *cancer de l'estomac* sont les suivantes :

1) « La leucocytose est un phénomène en général tardif qui n'apparaît qu'à la période de cachexie, à moins qu'il ne résulte de complications inflammatoires. »

2) « La conclusion de nos recherches nous paraît être surtout l'impossibilité de fonder un diagnostic de cancer de l'estomac, sur la formule leucocytaire du sang. »

Charbon (Voy. p. 187). — La présence de la

bactéridie charbonneuse dans le sang est un signe d'évolution générale de la maladie et l'indice d'un pronostic mortel.

Chlorose. — Sang fluide, pâle, coagulable normalement (1). Déformations des hématies. Apparition de globules rouges nains et géants ; il y a même prédominance des nains, d'où moyenne générale abaissée à 6 μ 3. Hématies pâles, polychromatophiles. Diminution de densité, de résistance, de consistance (poïkylocytose). Dans une chlorose avancée, contractilité. Diminution du nombre, suivant 4 degrés (Hayem).

C. légère	N = 4 000 000 ;	R = 3 200 000 :	G = 0,80
C. moyenne	N = 4 000 000 ;	R = 2 700 000 ;	G = 0,65
C. intense	N = 2 700 000 ;	R = 1 500 000 ;	G = 0,52
C. extrême	N = 950 000 ;	R = 800 000 :	G = 0,85

La valeur globulaire est à opposer à celle de l'anémie pernicieuse progressive, à cause de la taille moyenne des hématies.

Ces chiffres correspondent en poids d'hémoglobine : de 4, 5 à 9, 5 p. 100 (Hénocque).

Il y a diminution de l'activité de la réduction qui varie de 0, 65 à 0, 19 avec une moyenne de 0, 44 (H) (Voy. p. 62).

Il n'apparaît que rarement des érythroblastes, sauf dans les cas de chloro-anémie intense. Le nombre des hématoblastes est généralement augmenté ; celui des leucocytes varie très peu, soit en plus, soit en moins ; l'équilibre leucocytaire

(1) Diagnostic avec anémie pernicieuse progressive dont le sang se coagule difficilement.

est conservé, mais on remarque la présence de formes anormales, de polynucléaires à noyaux découpés d'un type spécial, tandis que les éosinophiles ont un noyau analogue à celui du polynucléaire neutrophile normal. Il existe enfin de nombreuses formes de transition entre les monos et les polys.

Choléra. — Il y a dans le choléra augmentation relative (exsudation séreuse) du nombre des hématies qui passe à 6 200000-6500000 ; viscosité apparente (condensation du plasma) présence d'hématies altérées, naines, leucocytose, agglutination (Voy. p. 172).

Cirrhoses. — Hyperleucocytose dans la cirrhose hypertrophique, sang normal dans l'atrophique.

Coqueluche. — Leucocytose polynucléaire assez nette pour être un élément important de diagnostic entre la C. et l'adénopathie trachéo-bronchique qui s'accompagne de leucocytose mononucléaire et lymphocytique ; l'absence de leucocytose est en faveur de l'adénophathie ; cependant, lorsque la coqueluche est grave, la leucocytose devient faible ou nulle. Pour Besançon et Labbé il y aurait leucocytose à formes monolobées.

Le taux de l'hémoglobine est diminué.

Maladies cutanées. — Lorsqu'il y a une modification hématique : éosinophilie, notée surtout dans les dermatites, la dermatose de Dühring, l'herpès, le lichen, les pemphigus, on signale la polynucléose du psoriasis, de l'urticaire ; en général éosinophilie finale (Voy. p. 152).

Cyanose. — Augmentation considérable abso-

lue du nombre des hématies, augmentation du diamètre (Voy. p. 27).

Diabète. — Légère augmentation du diamètre des hématies. Modifications des réactions colorantes des mêmes éléments (Voy. p. 29).

Diphtérie. — Leucocytose polynucléaire Evolution : au début, leucocytose augmentant progressivement jusqu'à un maximum de 14 000 pour les cas moyens, au delà pour les cas graves, correspondant à l'acmé de la maladie. Peu après elle diminue lentement, continuant encore son évolution vers la normale lorsque la convalescence est pleinement confirmée ; les polynucléaires sont en grand nombre relativement, surtout chez l'enfant, où Beredska a noté jusque 85 p. 100, chiffre considérable eu égard à la moyenne normale de l'enfant.

Présence des bacilles dans les cas graves et les cas mortels.

Erysipèle (1). — Leucocytose polynucléaire avec varations :

Chez l'enfant. — Le nombre des mononucléaires n'est pas très élevé, *sauf récidive* ; celui des lymphocytes augmente rapidement et se maintient à un niveau plus élevé que chez l'adulte ; les éosinophiles tombent au début, ils diminuent simplement, car ils sont encore plus nombreux que chez l'adulte.

Chez l'adulte. — Polynucléose nette au troi-

(1) Thèse de Paris, de Rey, *La leucocytose dans l'érysipèle*.

sième jour; diminution croissante et concurrente de la leucocytose et de la polynucléose; lors de l'acheminement vers la guérison, apparition de gros monos, puis de petits monos, enfin des lymphocytes qui remplacent ces derniers quand le chiffre des polys est devenu normal.

Chez le vieillard. — Proportion très élevée de polys, persistant longtemps après la maladie en dehors de toute récidive et de complications.

Cas mortels. — Caractéristique = Polynucléose intense 90 p. 100 et au delà persistant ou même augmentant.

La leucocytose s'élève à 7-10 000 dans les cas légers et moyens, à 10-25 000 dans les cas graves; la courbe de cette leucocytose précède fréquemment celle de la température.

Une réaugmentation brusque du nombre des polys est l'indice d'une rechute; à la fin, l'apparition des éosinophiles est un bon signe de convalescence.

L'apparition du streptocoque dans le courant circulatoire est un indice de pronostic grave.

Farcin. — Hyperleucocytose polynucléaire.

Filariose. — Eosinophilie intense (Voy. p. 152).

Goutte. — Hyperleucocytose polynucléaire.

Grippe. — Hyperleucocytose polynucléaire. (Voy. Bacille dans le sang p. 188).

Helminthiase. — (Voy. p. 152).

Hémoglobinurie palustre. — L'accès est marqué par une diminution pouvant atteindre jusque 5 et 600 000 hématies et diminution de la teneur en hémoglobine et de la résistance.

Hémoglobinurie paroxystique. — Diminution de l'hémoglobine. Serum laqué (inconst.) Diminution de la résistance. Redissolution du caillot.

Hémorragies. — (Voy. p. 143). Gilbert et Lion ont ainsi divisé les altérations post-hémorragiques en ce qui concerne les hématies : il y a trois espèces d'hémorragies.

1) *Hémorragie temporaire chez un sujet sain à sang normal* (épistaxis, saignée, hémorragie traumatique). — Hémorragie non traumatique ↔ réparation progressive dès la cessation de l'écoulement, hémorragie traumatique ou opératoire. Le chiffre des hématies baisse encore pendant quelques jours, puis la courbe de réparation part, lente, irrégulière.

2) *Hémorragies multiples séparées par de faibles intervalles* (hémoptysie, épistaxis, scorbut, purpura). — Les lésions prennent l'allure de l'anémie spontanée mais suivant deux types : hémorragies modérées et peu fréquentes ↔ la réparation s'effectue spontanément après les accidents, hémorragies longues et répétées ↔ le sang tend à rester anormal un certain temps.

3) *Hémorragies chez malade anémique* ↔ graves et menant à l'anémie pernicieuse progressive.

Hépatite. — Leucocytose polynucléaire.

Ictère. — Modifications des hématies : augmentation du diamètre moyen (modification physique qu'on peut reproduire *in vitro*). Sérum coloré (Voy. p. 200).

Impaludisme. — (Voy. Hématozoaire p. 178 et Pigments p. 164).

Infections. — (Voy. p. 136)

Intoxications. — (Voy. p. 142). Intoxications professionnelles ayant action sur le sang : sulfhydrisme, méphitisme, cyanures, phosphorisme, arsenicisme, oxycarbonisme, gaz éclairage, acide carbonique, nitrobenzine, aniline, etc., en général sang noir et fluide.

Voy. plus loin Saturnisme.

Kystes hydatiques. — Eosinophilie au même titre que l'helminthiase ; dans le kyste hydatique du foie *hyperglobulie* constante.

Leucocytose polynucléaire avec éosinophilie, (les modifications de cette formule sont un signe de complications). Type d'équilibre = L. 12 ; M. 4 ; P. 66 ; E. 18.

Ladrerie. — Eosinophilie.

Lèpre. — Leucocytose avec éosinophilie.

Leucémie. — Aspect laiteux du sang. Nombre des hématies diminué. Poïkylocytose ; normoblastes précoces à noyau caryokinétiques.

$N^{GB} > 70\,000$, présence de formes anormales et de myélocytes (Voy. p. 101).

Suivant les variétés deux types :

Leucémie myélogène. — Augmentation de la série myélogène : Polys à granul. α, γ, ε ; apparition des myélocytes α, γ, ε. Formes anormales petites ; cellules en caryokinèse. N^{GB} peut aller à 5 et 600 000.

Leucémie lymphatique. — Formes mononucléées : lymphocytes et mononucléaires atypiques,

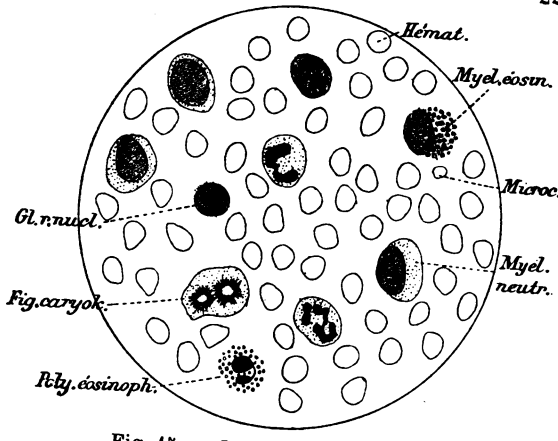


Fig. 15. — Leucémie myélogène.

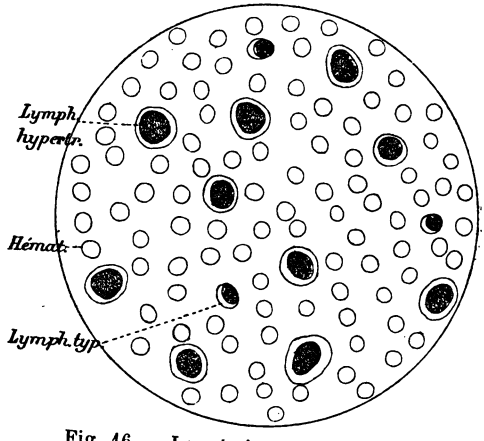


Fig. 16. — Leucémie lymphatique.

sortes de grands lymphocytes à noyau énorme, l'augmentation de N^{GB} peut quelquefois être peu considérable et ne pas dépasser 25 000.

Mélanémie. — (Voy. p.) 164.

Méningite. — Leucocytose polynucléaire (Voy. Cytologie p. 210).

Morve. — Leucocytose polynucléaire; présence signalée du bacille dans le sang. Agglutination.

Myxœdème. — Le sang reste à l'état fœtal ou enfantin.

Néphrite. — Leucocytose polynucléaire.

Orchite — (soit blennorragique, soit ourlienne). Polynucléose.

Oreillons. — *a*) Sans orchite. Leucocytose lymphocytique (8-13 000). *b*) avec orchite. Leucocytose indifférente ou polynucléose.

Pemphigus. — Eosinophilie (inconst.).

Peste. — Recherche du bacille par culture du sang. Séro-réaction au septième jour et suivants.

Pleurésie. — (Voy. Cytologie p.206). Leucocytose polynucléaire, sauf cas de bacillose.

Pneumonie. — (Voy. p. 139 et 146). Recherche du diplocoque p. 188, Séro-réaction p. 172.

Pyémies. — Leucocytose polynucléaire.

Purpura. — *a*) *rhumatoïde.* Caillot rétractile, nombreux hématoblastes.

b) *hémorragique.* Caillot non rétractile, peu d'hématoblastes.

Rage. — Leucocytose polynucléaire considérable : P = 83-88; M = 0,5; L = 6-13; E = 0. 29 heures avant la mort N^{GB} 5 000; 22 heures 7 000; 8 heures 12 000; 1 heure 21 000.

Diagnostic d'exclusion quand la polynucléose fait défaut.

Récurrente (fièvre). — Présence de spirilles d'Obermeier (Voy. p. 186).

Révulsions (Voy. p. 144).

Rhumatisme. — Leucocytose polynucléaire P ≧ 80 p. 100 ; nette dans les rhumatismes chronique, blennorragique, aigu. Type phlegmasique à grosses fibrilles dans le rhumatisme aigu.

Rougeole. — Leucocytose peu nette allant de 6 000 à 15 000 dans les rougeoles boutonneuses : P = 63-83 ; M = 32-14,25 ; L = 0 et 0,65 à 1,78 E = 0,65 ; à 1, 33 (Weill). L'augmentation du nombre des polys n'est pas en rapport constant avec l'augmentation de la leucocytose.

Saturnisme. — Anémie. Consistance spéciale, rigide des hématies. Augmentation du diamètre des hématies. Présence de granulations basophiles ; quelquefois hématies nucléées. Leucocytose inconstante.

Scarlatine. — Leucocytose importante (10 à 40000). Polynucléose. Maximum avec exanthème (deuxième et troisième jour) ; diminution à partir du sixième jour.

Polynucléose à marche concurrente ; maximum au deuxième jour : 85-93 p. 100.

Il y a maintien des éosinophiles qui augmentent au cinquième ou sixième jour. Légère anémie.

Lorsque les polys dépassent 95 p. 100 pronostic grave.

Septicémie puerpérale. — Assez fréquemment hypoleucocytose.

Septicémie métastatique. — Leucocytose notable.

Suette miliaire. — Sang rose clair. Coagulum en gelée de groseilles, pas de couenne fibreuse. Sans complications inflammatoires ; diminution des hématies, hémoglobine normale, pas de réticulum fibrineux. Si complications, réticulum à grosses fibrilles.

Suppurations. — (Voy. p. 136).

Syphilis. — Variabilité des symptômes dans Σ *primaire*. Sabrazès et Mathis ont trouvé : diminution de l'hémoglobine (80 p. 100), du nombre des hématies (4 300 000) ; faible leucocytose (9000) nombre des lymphos = 26 p. 100.

Dans Σ secondaire, anémie persistante, leucocytose accusée. Polynucléose 74 p. 100 ; baisse des éosinophiles (1 p. 100).

Dans Σ tertiaire, anémie moins marquée, valeur globulaire normale, leucocytose modérée,

Tabes. — Polynucléose en général.

Tuberculose. — (Voy. p. 138).

Typhoïde. — Oligocytémie, hématies diffluentes, abaissement du taux de l'hémoglobine qui se maintient encore à 10 p. 100 en moyenne pendant la convalescence ; une diminution rapide des hématoblastes est d'un pronostic fâcheux.

Hypoleucocytose polynucléaire au début ; le nombre des polys est alors plus considérable qu'à l'état normal ; les lymphocytes et les éosinophiles disparaissent ; la deuxième période est caractérisée par l'abaissement des polynucléaires coïncidant avec le stade d'arrêt dans l'abaissement du N^{GB} ;

la deuxième période est caractérisée par l'hypopolynucléose ; les grands monos commencent à apparaître. Au début de la convalescence surviennent les lymphocytes, puis les éosinophiles, lorsque la température est retombée à la normale. Lorsque le nombre global des leucocytes est de retour à la normale, les polynucléaires remontent.

Le nombre des hématoblastes et la quantité de fibrine sont diminués, il en résulte l'absence de réticulum fibrineux à l'hémo-diagnostic.

Au point de vue du diagnostic hématologique avec l'impaludisme, la présence de grands monos, de myélocytes, d'une leucopémie $\geqq$ 2000 d'une anémie marquée en faveur de la malaria ; la présence de lymphocytes appartient plutôt à la fièvre typhoïde.

Présence du bacille dans le sang (Voy). p. 189). Séro-réaction (Voy. p. 167).

Vaccine. — Légère polynucléose. Persistance et augmentation des éosinophiles. Expérimentalement : mononucléose au début jusqu'au troisième jour. Du troisième au septième, polynucléose et souvent apparition d'hématies nucléées.

Varicelle. — N^{GB} normal ; souvent légère hypoleucocytose (5000-5600) ; polynucléaires soit en nombre normal, soit augmentés ; de même peu de modifications des autres formes ; les grands monos à noyau pâle sont au nombre de 2,5 p. 100 ; le nombre des éosinophiles est un peu abaissé, il apparaît quelquefois des myélocytes neutrophiles.

Variole. — Hyperleucocytose mononucléaire sauf complications de suppuration qui amènent

une polynucléose (au dehors de la pustule, phénomène variolique et non pyogène). L'hyperleucocytose se produit très rapidement et atteint son maximum avec la vésiculation; elle se maintient avec une légère diminution jusqu'à la formation des pustules et baisse nettement à partir de ce moment qualitativement ; mononucléose de 58 à 60 p. 100 avec :

Lymphos.....	0,5
Grands monos.....	4 à 6
Moyens monos.....	45
Formes anormales.....	10

(Weil).

Chez l'enfant la formule normale étant surtout mononuclée, il n'y a qu'une faible variation en ce qui concerne les polynucléaires; mais il ne possède plus de lymphocytes, et la moitié des cellules blanches du sang, sont représentées par des grands et moyens monos (Weil).

Le sang variolique contient en outre des myélocytes, souvent des érythroblastes.

Il faut pratiquement éliminer la variole lorsque les formes anormales n'existent pas (Courmont et Montagard).

Lorsqu'il y a une complication de bronchopneumonie mortelle, l'hyperleucocytose manque fréquemment.

Le nombre des hématies augmente jusqu'au septième jour; à ce moment, chute brusque correspondant à la défervescence.

Le tableau suivant résume les différences entre

les formules hématologiques de la variole et de la varicelle :

Éléments.	Variole	Varicelle.
Hématies.....	Diminution du chiffre total. Présence d'érythroblastes.	Nombre et forme normaux.
Leucocytes....	Hyperleucocytose.	Normale ou légère hypoleucocytose.
Polynucléaires.	Hypopolynucléose.	Normale ou hyper.
Formes mononolobées.....	Hypermononucléose.	Normale ou hypo.

Zona. — Hyperleucocytose polynucléaire.

BIBLIOGRAPHIE.

A. ouvrages, ou Articles importants

ALEXANDRE. — La Leucocytose dans le cancer. *Thèse de Paris.*

AUDÉOUD*. — Le Sang chez l'enfant (Ex. *Maladies de l'enfance* de Grancher, tome II).

BENSAUDE. — Le Sang (*Art. du manuel de diagnostic*, Debove-Achard**).

BENSAUDE. — L'Agglutination des microbes. *Thèse de Paris*, 1897.

BESANÇON ET LABBÉ*. — Les leucocytoses dans les maladies en général (*Arch. génér. médecine*, Juin 1902).

BESANÇON ET LABBÉ. — La leucocytose des maladies infectieuses (Ex. *Patholog. génér.* Bouchard. Tome VI).

BESREDKA. — État de la question Leucocytose (*Annal Inst. Pasteur*, 1897 p. 736-736).

CHATENAY. — *Thèse de Paris*, 1894. Leucocytose et Chimiotaxie.

CHENU. — Serums lactescents. *Thèse de Paris* 1897.

CONSTANTIN. — Les Hyperglobuliès. *Thèse de Paris.*

COURMONT ET MONTAGARD*. — *Monographie des leucocytes* (Technique) Collect. Critzmann.

DELAMARRE*. — Anatomie générale du système

lymphatique (Ex. *Anatomie* de Poirier, tome II fascic. IV).

DESCOS*. — La Cytologie (*Revue de Médecine* 7 oct. 1902).

DOMINICI*. — Moelle osseuse et sang (Ex. *Histologie path.* Cornil et Ranvier, tome II).

EHRLICH ET LAZARUS. — Die Anæmie (Ex. *Pathologie* de Nothnagel, Wien).

GILBERT. — Maladies du sang (Ex. *Traité de Médecine* Bouchard-Brissaud, tome III).

GILBERT ET LION. — Hématologie clinique (*Arch. médec. expérim.* Nov. et déc. 1884).

HAYEM. — *Du sang et de ses altérations anatomiques.*

HAYEM. — *Maladie du sang.*

HÉNOCQUE. — Hématoscopie (Ex. *Patholog. génér.* Bouchard, tome IV).

JOLLY. — Morphologie des leucocytes. *Thèse de Paris*, 1898.

JOLLY*. — Histologie pathologique du sang (Ex. *Histolog. pathol.* Cornil-Ranvier, tome II).

LABADIE-LAGRAVE. — *Maladies du sang.*

LABBÉ. — *Le Sang* (Paris 1902).

LAVERAN. — Le Paludisme (*Aide-mémoire* Léautey).

LENOBLE. — Caillot et sérum. *Thèse de Paris*, 1898.

LEVADITI*. — *Le Leucocyte et ses granulations.*

LEVADITI*. — La Mastzellen-leucocytose. *Thèse de Paris* 1902.

LIGOUZAT. — Les Eosinophiles. *Thèse de Lyon* 1894.

LUZET. — Anémie et leucémie. *Thèse de Paris* 1891.

MOREL. — *Leucocytose post-phlébotomique et post-révulsive* (Acad. médec. 1896).

PARMENTIER. — Maladies du sang (Ex. *Traité de Médecine* Brouardel-Gilbert, tome VI).

QUISERNE. — Les Polyglobulies. *Thèse de Paris* 1902.

RAVAUT. — Cytologie. *Thèse de Paris.*

REY. — La Leucocytose dans l'érysipèle. *Thèse de Paris* 1899.

WEIL. — La leucocytose dans la variole. *Thèse de Paris.*

WIDAL ET RAVAUT. — Le Cyto-diagnostic (*Bullet. Soc. biologie*, Juin 1900).

WIDAL ET SICART. — La Séro-réaction (*Annales de l'Inst. Pasteur* 1897).

NOTA. Les ouvrages marqués de l'astérisque* sont ceux qui contiennent une bibliographie très étendue.

B. Journaux, Bulletins et Revues.

Consulter depuis l'année 1893 :

Archives Générales de Médecine.
Archives de Médecine expérimentale.
Semaine Médicale.
Presse Médicale.
Annales de l'Institut Pasteur.
Bulletin de la Société de biologie.

Bulletin de la Société anatomique.
Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux.
Revue de Pathologie interne.
Revue de Médecine.
Archives de Wirchow (depuis leur fondation).
Journal de Médecine interne de Berlin.
Lyon Médical.
Journal de Physiologie et Pathologie générales.
Deutsch. Médic. Woche.

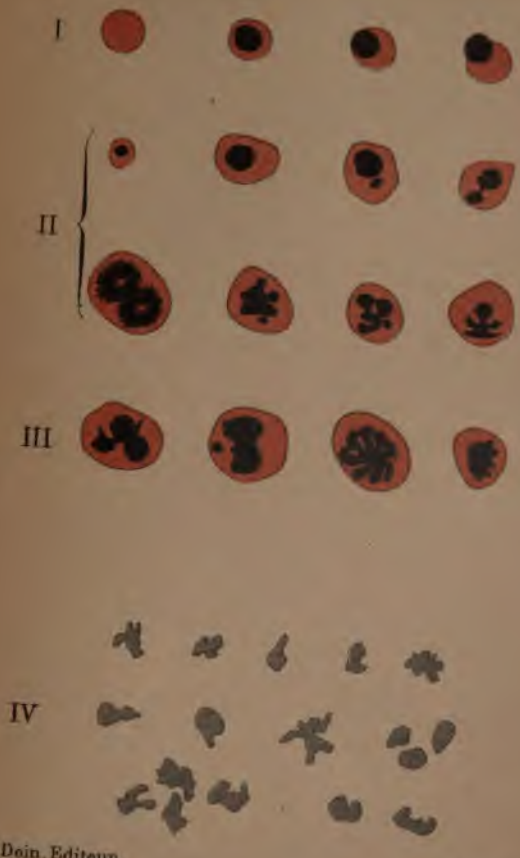
Planche I.

I. Normoblastes avec différents degrés d'énucléation du noyau.

II. Microblaste et Mégaloblastes dont plusieurs sont multinucléés.

III. Erythroblastes (type anémie pseudo-leucémique de Luzet).

IV. Hématoblastes.



O. Doin, Editeur.

Ed. Oberlin, lith.

Erythroblastes et Hématoblastes.

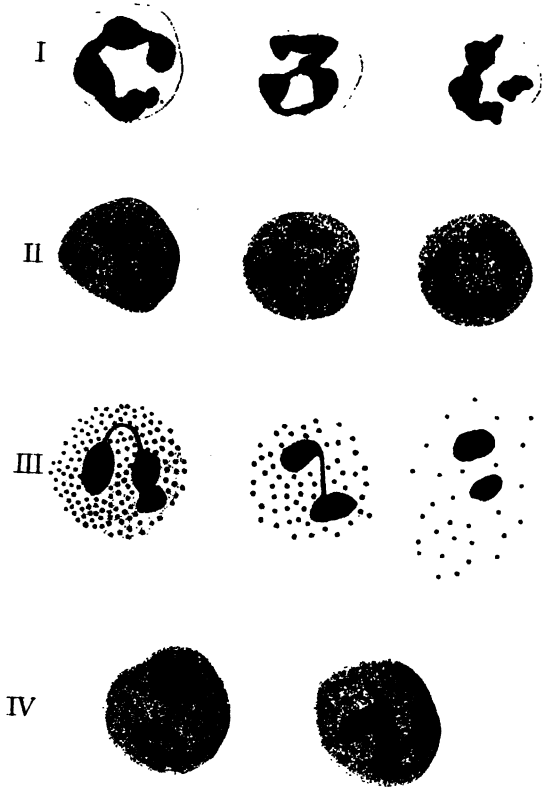
Planche III.

I. Polynucléaires neutrophiles, colorés à l'éosine-hématoxyline.

II. Polynucléaires neutrophiles, colorés au triacide d'Erlich.

III. Polynucléaires éosinophiles.

IV. Polynucléaires basophiles (mastzellen).



O. Doin, Editeur.

Ed. Oberlin, lith.

Leucocytes à noyau polylobé du sang normal.

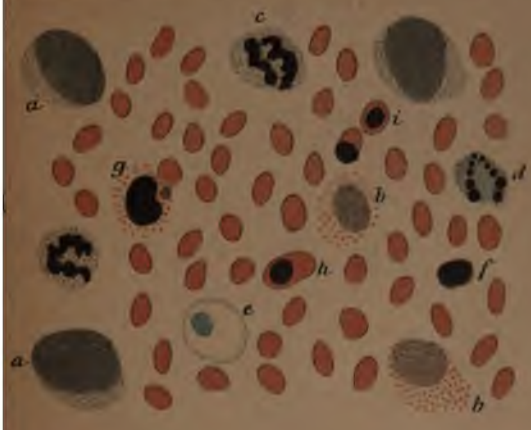
Planche IV.

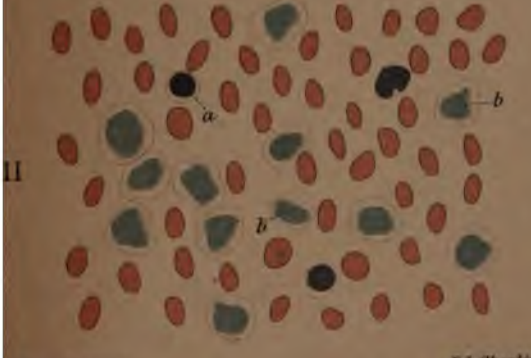
I. Leucémie myélogène.

a) Myélocyte neutrophile; *b*) myélocyte éosinophile; *c*) polynucléaire neutrophile; *d*) polynucléaire neutrophile à noyau anomal; *e*) mononucléaire type; *f*) lymphocyte; *g*) polynucléaire éosinophile; *h*) érythroblaste (mégaloblaste); *i*) normoblaste.

II. Leucémie lymphatique.

a) Lymphocyte type; *b*) lymphocyte hypertrophié (anomal).





) Doin, Editeur. Ed. Oberlin, lith.

Hématologie de la Leucémie

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos V

Chap. I. — **Technique** 1

I. Prise du sang 1
II. Différents modes d'examen 2
III. Examen de sang frais 4
IV. Examen de sang sec 5
a) Fixation 7
b) Coloration 10

Chap. II. — **L'hématie à l'état normal et en pathologie** 20

I. Morphologie 20
II. Dimensions 25
III. Colorations et affinités colorantes 28
IV. Poids spécifique 32
V. Viscosité 34
VI. Mobilité 35
VII. Consistance 37
VIII. Résistance 38
IX. Numération 40
a) Hématimètre Hayem 40
b) Hématimètre Malassez 44
c) Hématocrite 45
X. Anémie 54
a) Chromomètre 56
b) Hématoscope 59
c) Hémochromomètre 60
XI. Réduction de l'hémoglobine 61

Chap. III. — **L'érythroblaste ou globule rouge nucléé** 64

CHAP. IV. — **L'hématoblaste à l'état normal et en pathologie** 69

CHAP. V. — **Le leucocyte** (Description) 73

I. Généralités 73
II. Caractères communs 75
III. Variétés leucocytaires 81

a) Lymphocytes 81
b) Mononucléaires 85
c) Formes intermédiaires 87
d) Polynucléaires 92

1) Neutrophiles 92
2) Éosinophiles 96
3) Basophiles 99

IV. Formes anormales granuleuses 101
V. Formes monolobées anormales 104
VI. Modifications pathologiques 107
VII. Iodophilie 108

CHAP. VI. — **Le leucocyte** (Variations qualitativo-quantitatives) 110

I. Numération 110

a) Technique de la numération totale 111
b) Technique de la recherche du taux leucocytaire 112

II. Équilibre leucocytaire 118
III. Variations en général et leucocytose 122
IV. Leucopénie 126
V. Diminution des variétés 128
VI. Hyperleucocytose quantitative 131

a) Digestive 131
b) Physiologique 132
c) Thérapeutique 133
d) Pathologique 135

1) Infections 136
2) Néoplasmes 141
3) Intoxications 142

4) Post-hémorragique..... 143
5) Post-révulsive..... 144

VII. Variations du taux leucocytaire avec l'augmentation des variétés..... **144**

a) Polynucléose..... 145
b) Mononucléose..... 150
c) Lymphocytose..... 151
d) Éosinophilie..... 152
e) Basophilie ou Mastzellen-leucocytose..... 155

VIII. Considérations pratiques..... 156

a) Générales..... 156
b) Intérêt diagnostic..... 161
c) Intérêt pronostic..... 162

CHAP. VII. — **Pigments du sang**..... **164**
CHAP. VIII. — **Le séro-diagnostic**..... **166**

I. Technique..... 167
II. Résultats pratiques dans la fièvre typhoïde.... 169
III. La séro-réaction dans les autres infections... 172

CHAP. IX. — **Le parasitisme sanguin**..... **176**

I. Parasites animaux..... 176

a) Filaire..... 176
b) Hématozoaire..... 178

1) Technique de recherche..... 179
2) Morphologie..... 182

II. Parasites végétaux..... 185

CHAP. X. — **Plasma et hémo-diagnostic**..... **192**
CHAP. XI. — **Caillot et sérum**..... **197**

I. Coagulation..... 197
II. Caillot..... 199
III. Sérum..... 200

CHAP. XII. — **La cytologie et le cyto-diagnostic**... **201**

I. Technique..... 202
II. Épanchements pleuraux 206

a) Pleurésie tuberculeuse primitive.... 207
b) Pleurésie tuberculeuse secondaire..... . 207
c) Pleurésie mécanique..... 208
d) Pleurésie infectieuse aiguë non tuberculeuse. 208
e) Éosinophilie des épanchements..... ... 208
f) Pleurésie cancéreuse..... 209
g) Hémothorax..... 209
h) Pleurésie rhumatismale..... 210
III. Liquide céphalo-rachidien..... 210
a) Méningite tuberculeuse..... 211
b) Méningite aiguë non tuberculeuse..... 212
c) Maladies nerveuses chroniques..... 213
d) Affections chirurgicales..... 214
IV. Hydrocèles..... 215
V. Articulations..... 216
VI. Épanchements péricardiques et péritonéaux.. 217

CHAP. XIII. — **Index hémato-pathologique**..... 218

BIBLIOGRAPHIE..... 236

7369-03. — CORBEIL. Imprimerie ÉD. CRÉTÉ.

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
Ignorance of Library's rules does not exempt violators from penalties.

50M-10-63-5632

J37 Georges, H.
G35 Précis d'hématologie et
1903 de cytologie.

NAME	DATE DUE

J37
G35
1903